

ویرایش ۱۹

بیماری‌های کلیه و مجاری ادرار

اصول طب داخلی هاریسون



ویرایش ۱۹

۲۰۱۵

بیماری‌های کلیه و مجاری ادرار

اصول طب داخلی هاریسون

تألیف

دنيس كاسپر
استفان هوسر
لاری جیمسون

آنتونی فوسی
دن لونگو
جوزف لوسکالزو

ترجمه

دکتر مهشید نیک‌پور

ویراستار

دکتر طاهره‌السادات کلانتریان

زیرنظر

دکتر سیما مازیار

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



دنيس كاسپر، استيفان هوسر، لارى جيمسون
آنتونی فوسی، دن لونگو، جوزف لوسکالزو

بیماری‌های کلیه و مجاری ادرار

ترجمه: دکتر مهشید نیک‌پور

زیر نظر: دکتر سیما مازیار

فروست: ۱۰۰۴

ناشر: کتاب ارجمند

(با همکاری انتشارات ارجمند)

صفحه آرا: زهرا اسمعیل‌نیا

مدیر هنری: احسان ارجمند

سرپرست تولید و طراح داخل متن: محبوبه بازعلی‌پور

ناظر چاپ: سعید خانکشلو

چاپ: غزال، صحافی: افشین

چاپ اول، اسفند ۱۳۹۴، ۱۱۰۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۶۰-۴

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

www.arjmandpub.com

عنوان و نام پدیدآور: بیماری‌های کلیه و مجاری ادرار / تألیف دنيس كاسپر... [و ديگران]؛ ترجمه مهشید نیک‌پور؛ ویراستار طاهره السادات کلاتریان.

مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند: ارجمند، ۱۳۹۴.

مشخصات ظاهری: ۲۵۶ ص، وزیری.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۶۰-۴

وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا

یادداشت: عنوان اصلی:

"Harrison's principles of internal medicine, 19th.

"ed, 2015".

موضوع: کلیه‌ها--بیماری‌ها،--تشخیص--آزمون و تمرین‌ها

شناسه افزوده: کاسپر، دنيس ال. Kasper, Dennis L.

نیک‌پور، مهشید، ۱۳۵۴- مترجم، کلاتریان،

طاهره السادات، ۱۳۵۷-، ویراستار، هریسون، تنسلی

راندولف، ۱۹۰۰-۱۹۷۸ م. اصول طب هریسون

رده‌بندی کنگره: RC۹۰۲/ب۹۵۱۳۹۴

رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۶۱

شماره کتابشناسی ملی: ۴۰۴۷۶۲۹

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۸۹۸۲۰۴۰

شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶

شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۰۱۳-۳۳۳۲۸۷۶

شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۲۷۷۶۴

شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱-۸۰۲۰۰۹۰

شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۰۸۳-۳۷۲۸۴۸۳۸

بها: ۲۶۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۲۱۸۸۹۸۲۰۴۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید:

ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک

ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک

ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

فهرست مطالب

بخش اول تغییرات عملکرد کلیه و مجاری ادراری ۹

۶۰e	سوزش ادرار، درد مثانه، و سیستیت بینابینی / درد مثانه	۱۱
۶۱	ازوتمی و اختلالات ادراری	۱۱
۶۲e	اطلس رسوبات ادراری و نمونه برداری های کلیوی	۲۳
۶۳	اختلالات آب و الکترولیت	۲۴
۶۴e	عدم تعادل مایع و الکترولیت و اختلال اسید و باز: مثال های موردی	۵۹
۶۵	هیپرکلسمی و هیپوکلسمی	۵۹
۶۶	اسیدوز و آلکالوز	۶۴

بخش دوم اختلالات کلیه و دستگاه ادراری ۸۳

۱۶۲	عفونت های دستگاه ادراری، پیلونفریت، و پروستاتیت	۸۵
۳۳۲e	زیست شناسی ملکولی و سلولی کلیه	۹۹
۳۳۳e	سازگاری کلیه با آسیب کلیوی	۹۹
۳۳۴	آسیب حاد کلیه	۱۰۰
۳۳۵	بیماری مزمن کلیوی	۱۲۳
۳۳۶	دیالیز در درمان نارسایی کلیوی	۱۴۴
۳۳۷	پیوند در درمان نارسایی کلیوی	۱۵۳
۳۳۸	بیماری های گلومرولی	۱۶۵
۳۳۹	بیماری کلیه پلی کیستیک و سایر اختلالات ارثی رشد و تکامل لوله	۲۰۳
۳۴۰	بیماری های لوله ای بینابینی کلیه	۲۱۶
۳۴۱	آسیب عروقی کلیه	۲۳۰
۳۴۲	نفرولیتiaz	۲۳۷
۳۴۳	انسداد مجاری ادراری	۲۴۹

نمایه ۲۵۵

مقدمه

بی‌شک کتاب اصول طب داخلی هاریسون یکی از معتبرترین کتب پزشکی است که جایگاه ویژه‌ای در آموزش دانشجویان این رشته دارد. این کتاب مرجعی است که هم برای دانشجویان دوره پزشکی عمومی و هم دانشجویان رشته تخصصی داخلی کاربرد دارد. از آنجایی که دانشجویان در زمانی محدود باید حجم بالایی از مطالب را مطالعه و درک و برداشت صحیحی از آن داشته باشند و این امکان برای عده زیادی از آنان خصوصاً دانشجویانی که تسلط کافی بر زبان انگلیسی ندارند، میسر نمی‌گردد. بهانه‌ای می‌شود برای ترجمه این کتاب بالارزش تا دانشجویان عزیز بتوانند در فرصتی کوتاه حداکثر استفاده را داشته باشند.

کتاب پیش رو ترجمه فصل‌های کلیه و مجاری ادرار ویرایش نوزدهم هاریسون می‌باشد که با متنی شیوا و روان این سهم را بر عهده گرفته و سعی نموده با معادل‌گذاری‌های مناسب فارسی در متن و آوردن اصل کلی در پاورقی ضمن پای داشتن زبان فارسی رعایت امانت را نموده و از ایجاد اشکال در فهم مطالب جلوگیری نماید.

امید است دانشجویان دوره پزشکی عمومی و دوره تخصصی داخلی با مطالعه این ترجمه بهره کافی را برده و بتوانند ضمن ارتقاء معلومات خود و کسب درجات عالی در امتحانات درمانگری دلسوز برای بیماران و تسکین دهنده آرام آنان باشند.

با آرزوی سلامتی و سعادت برای همه

کسانی که در راه علم کوشش می‌کنند

دکتر سیما مازیار

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

بخش اول

تغییرات عملکرد کلیه و مجاری ادراری

سوزش ادرار، درد مثانه، و سیستیت بینابینی / e♦۶ سندرم درد مثانه

John.Warren

این فصل تنها به صورت دیجیتال است. این فصل روی DVD همراه این کتاب موجود است و همچنین به صورت آنلاین در سایت طب / هاریسون و کتاب الکترونیکی و به صورت اپلیکیشن چاپ HPIM19e در دسترس است.

سوزش ادرار و درد مثانه دو علامتی هستند که اغلب مواقع توجه به مجاری ادراری تحتانی را برمی‌انگیزند.

سوزش ادرار

سوزش ادرار، یا درد در هنگام ادرار کردن اغلب به صورت سوزش یا تحریک درون مجرای خروج ادرار درک می‌شود و علامتی از چند سندرم است. اغلب حضور یا فقدان سایر علایم در افتراق مابین این شرایط کمک‌کننده‌اند. برخی از این سندرم‌ها در مردان و زنان متفاوت هستند.

ازوتمی و اختلالات ادراری

Julie Lin, Bradley M. Denker

اعمال طبیعی کلیه از طریق عملکردهای سلولی متعددی رخ می‌دهند که در جهت حفظ هموستاز (تعادل محیط داخلی بدن) عمل می‌کنند. اختلال در هریک از این عملکردها می‌تواند منجر به ایجاد حالاتی غیرطبیعی گردد که ممکن است برای بقا مضر باشند. تظاهرات بالینی این اختلالات به

پاتوفیزیولوژی آسیب کلیوی بستگی دارند و اغلب به صورت مجموعه‌ای از علایم، یافته‌های فیزیکی غیرطبیعی، و تغییرات آزمایشگاهی شناسایی می‌شوند که مجموعه آنها سندرم‌های اختصاصی را مطرح می‌سازند. این سندرم‌های کلیوی (جدول ۶۱-۱) ممکن است ناشی از یک بیماری کلیوی اولیه یا پیامد یک بیماری سیستمیک باشند. سندرم‌های نفرولوژیک معمولاً از چند قسمت تشکیل شده‌اند که نشان‌دهنده روندهای پاتولوژیک زمینه‌ای بوده و به‌طور تبیین شامل یک یا تعداد بیشتری از خصوصیات زیر هستند: (۱) کاهش میزان پالایش گلومرولی (GFR) (ازوتمی)؛ (۲) اختلالات رسوب ادراری [گویچه‌های قرمز خون (RBC)؛ گویچه‌های سفیدخون (WBC)، سلنדרها، و کریستال‌ها]؛ (۳) دفع غیرطبیعی پروتئین‌های سرم (پروتئینوری)؛ (۴) اختلالات حجم ادرار (اولیگوری، آنوری، پرادراری)؛ (۵) وجود فشارخون بالا و / یا افزایش حجم تام مایعات بدن (ادم)؛ (۶) اختلالات الکترولیتی، و (۷) در بعضی از سندرم‌ها، تب / درد. ترکیب اختصاصی این یافته‌ها در کنار هم، یکی از سندرم‌های عمده نفرولوژیک را (جدول ۶۱-۱) مطرح می‌کند و امکان محدودتر شدن دامنه تشخیص و افتراقی را فراهم می‌آورد به‌طوری که فرآیند تشخیصی و درمانی مناسب را می‌توان تعیین کرد. این سندرم‌ها و بیماری‌های مربوط به آنها در فصول بعدی به‌طور مفصل مورد بحث قرار می‌گیرند. در این فصل به بررسی چند جنبه از اختلالات کلیوی می‌پردازیم که برای افتراق این فرآیندها از اهمیت بسیار زیادی برخوردارند: (۱) کاهش GFR که منجر به ازوتمی می‌گردد، (۲) تغییرات رسوب ادراری و / یا دفع پروتئین و (۳) اختلالات حجم ادرار.

ازوتمی

ارزیابی میزان پالایش (فیلتراسیون) گلومرولی پایش GFR در هر دو گروه بیماران بستری و سرپایی حائز اهمیت است و برای این منظور چند روش مختلف وجود دارد. GFR شاخص عمده برای سنجش "کارکرد" کلیه‌ها است و برای اندازه‌گیری مستقیم آن می‌توان ایزوتوپ‌های رادیواکتیو (مانند اینولین یا ایوتالامات) تجویز کرد که از گلومرول‌ها به درون فضای ادراری پالایش می‌شوند اما از لوله‌های کلیوی

داده‌های بالینی و آزمایشگاهی اولیه‌ای که معرف سندرم‌های عمده در نفرولوژی می‌باشند

سندرمها	سرنخ‌های مهم تشخیص	یافته‌های شایع	این سندرم‌ها	مبحث مربوط به
نارسایی کلیوی حاد یا سریعاً پیشرونده	آنوری الیگوری افت جدید انبات شده در GFR	فسارخون بالا، هماجوری پروتئینوری، پیوری سیلندرهای ادراری، ادم	فصل‌های ۳۳۴، ۳۳۸، ۳۴۰، ۳۴۳	
نفريت حاد	هماجوری، سیلندرهای RBC ارونمی، الیگوری ادم، فسارخون بالا	پروتئینوری پیوری احتقان گردش خون	فصل ۳۳۸	
نارسایی مزمن کلیوی	ازونمی بیش از ۳ ماه علائم یا نشانه‌های طول کشیده اورمی علائم یا نشانه‌های استودیسٹروفی کلیوی کاهش اندازه کلیه‌ها به صورت دوطرفه سیلندرهای یهن در رسوب ادراری	پروتئینوری سیلندرهای ادراری، پراذراری، اذرار شبانه ادم، فسارخون بالا اختلالات الکترولیتی	فصل‌های ۳۳۳، ۳۳۵	
سندرم نفروتیک	پروتئین اورمی با بیش از ۳/۵g به ازای ۱/۷۳m ² در ۲۴ ساعت هیپوآلبومینمی ادم هیپرلیپیدمی	سیلندرهای ادراری لیپیداوری افزایش انعقادپذیری	فصل ۳۳۸	
اختلالات بدون علامت ادراری	هماجوری پروتئینوری (کمتر از حد نفروتیک) پیوری استریل، سیلندر		فصل ۳۳۸	
عفونت مجاری ادراری / پیلونفریت	باکتریوری بیش از ۱۰ ^۵ cfu/mL انبات وجود سایر عوامل عفونت‌زا در اذرار پیوری، سیلندرهای لکوسیتهی تکزُر اذرار، فوریت اذرار حساسیت منانه به لمس، حساسیت پهلوی به لمس	هماجوری ازونمی خفیف پروتئینوری خفیف تب	فصل ۱۶۲	
نقایص لوله‌های کلیه	اختلالات الکترولیتی پراذراری، اذرار شبانه (nocturia) کلسیفیکاسیون کلیه کلیه‌های بزرگ نقص در پروتئین‌های ناقل کلیوی	هماجوری پروتئینوری "لوله‌ای" ($< 1g/24h$) عدم کنترل اذرار (Enuresis)	فصل‌های ۳۳۹، ۳۴۰	
فسارخون بالا	فسارخون بالای سیستمی / دیاستولی	پروتئینوری سیلندرهای ادراری ازونمی	فصل‌های ۳۹۸ و ۳۴۱	
نفرولیتاز	سابقه قبلی دفع سنگ یا درآوردن آن سابقه قبلی مشاهده سنگ در برتونگاری با اشعه X کولیک کلیوی	هماجوری پیوری تکزُر و فوریت اذراری	فصل ۳۴۲	
انسداد مجرای اذرار	ازونمی، الیگوری، آنوری پراذراری، اذرار شبانه، احتباس اذرار کند شدن جریان اذرار پروستات بزرگ، کلیه‌های بزرگ حساسیت پهلوی، منانه بر پس از تخلیه اذرار	هماجوری پیوری عدم کنترل اذرار (enuresis)، سوزش اذرار	فصل ۳۴۳	

قابل توجهی کمتر از حد واقعی تخمین بزند زیرا اوره از لوله‌های کلیوی بازجذب می‌شود. در مقابل، کراتینین از متابولیسم کراتین در عضلات حاصل می‌شود و تولید آن در روزهای مختلف اندکی متفاوت است.

پاکسازی کراتینین (CrCl) و به‌طور تقریبی GFR با اندازه‌گیری کراتینین پلاسما و دفع ادراری کراتینین در یک دوره زمانی معین (معمولاً ۲۴ ساعت) محاسبه می‌شود و برحسب mL/min بیان می‌شود:

$$CrCl = (U_{vol} \times U_{cr}) / (P_{cr} \times T_{min})$$

کراتینین برای تخمین GFR مناسب است چون یک ماده محلول کوچک است که آزادانه پالایش می‌شود و از لوله‌های کلیوی بازجذب نمی‌شود. کراتینین پلاسما می‌تواند با خوردن گوشت پخته به‌طور حاد افزایش یابد، و کراتینین می‌تواند از طریق مسیر کاتیون آلی^۲ به درون لوله پروگزیمال ترشح شود (به‌ویژه در مراحل پیشرفته بیماری مزمن و پیشرونده کلیه) و منجر به تخمین بیشتر از حد واقعی GFR شود. هنگامی که جمع‌آوری ادرار زمان‌بندی شده و محاسبه پاکسازی کراتینین مقدور نیست تنظیم دوز داروها را باید براساس کراتینین پلاسما به تنهایی انجام داد. دو فرمول به‌طور گسترده برای تخمین عملکرد کلیه از روی Pcr مورد استفاده قرار می‌گیرند: (۱) کوکرافت‌گالت:

$$\left(\frac{\text{اگر زن باشد}}{\text{اگر زن نباشد}} \right) \times 0.85 \times \frac{\text{وزن (kg)}}{72} \times \frac{\text{Pcr (mg/dL)}}{\text{Pcr (mg/dL)}} = \text{پاکسازی کراتینین (mL/min)}$$

(۲) فرمول MDRD با ۴ متغیر^۳

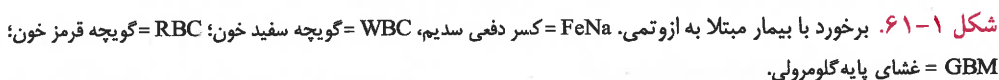
$$eGFR \left(\text{mL/min} / 1.73 \text{m}^2 \right) \text{ (برحسب)} = 1.86 \times \left(\text{سن} \right)^{-0.203} \times \left(\text{Pcr} \right)^{-1.154} \times \left(\text{اگر سیاه پوست باشد} \right)^{1.21} \times \left(\text{اگر زن باشد} \right)^{0.742}$$

وبسایت‌های متعددی برای انجام این محاسبات در دسترس هستند.

(www.Kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)

فرمول جدیدتر CKD-EPI eGFR با انجام مطالعات کوهورت (گروهی) متعددی در افراد سالم و مبتلایان به بیماری‌های کلیوی شکل گرفته است و داده‌ها در آنها بر مبنای اندازه‌گیری مستقیم GFR است و به نظر می‌رسد

بازجذب یا ترشح نمی‌شوند. GFR (یعنی میزان پاکسازی اینولین یا ایوتالامات برحسب میلی‌لیتر در دقیقه) براساس سرعت آشکار شدن ایزوتوپ در ادرار طی چند ساعت محاسبه می‌شود. در اکثر شرایط بالینی، اندازه‌گیری مستقیم GFR مقدور نیست و از سطح کراتینین پلاسما به عنوان جایگزین جهت تخمین GFR استفاده می‌شود. کراتینین پلاسما (Pcr) رایج‌ترین شاخصی است که برای تخمین GFR مورد استفاده قرار می‌گیرد و GFR با دفع کراتینین ادراری (Ucr) رابطه مستقیم و با کراتینین پلاسما رابطه معکوس دارد. براساس این روابط (همراه با برخی هشدارهای مهم که در زیر مورد بحث قرار خواهند گرفت)، GFR متناسب با افزایش Pcr افت خواهد نمود. عدم محاسبه دوز داروها براساس کاهش GFR ممکن است منجر به مرگ‌ومیر و عوارض قابل ملاحظه ناشی از مسمومیت‌های دارویی گردد (مثل دیگوکسین، آمینوگلیکوزیدها). در بیماران سرپایی، Pcr به عنوان تخمینی از GFR در نظر گرفته می‌شود (اگرچه دقت آن بسیار کمتر است؛ به زیر مراجعه نمایید). در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی پیشرونده یک رابطه تقریباً خطی بین $1/P_{cr}$ (محور y) و زمان (محور x) وجود دارد. شیب این خط برای هر بیمار ثابت خواهد ماند، اگر مقادیر اندازه‌گیری شده بر این خط واقع نباشند، آغاز بررسی از نظر اضافه شدن یک فرآیند حاد (مثل کاهش حجم بدن، واکنش دارویی) بر بیماری زمینه‌ای لازم است. علائم و نشانه‌های اورمی در سطوح بسیار متفاوتی از Pcr ایجاد می‌شوند که به بیمار (اندازه، سن، و جنس)، وجود بیماری کلیوی زمینه‌ای، وجود همزمان بیماری‌های دیگر، و GFR واقعی بیمار بستگی دارد. به‌طور کلی، اورمی علامت‌دار، تا زمانی که نارسایی کلیوی شدید ($GFR < 15 \text{ mL/min}$) نشده باشد، ایجاد نمی‌شود. کاهش قابل توجه GFR (حاد یا مزمن) معمولاً به صورت افزایش Pcr که منجر به احتباس مواد زائد نیتروژن‌دار (ازوتمی) نظیر اوره می‌شود خود را نشان می‌دهد. ازوتمی ممکن است ناشی از کاهش جریان خون کلیه، بیماری درونزاد کلیوی، یا فرآیندهای پساکلیوی (انسداد حالب؛ متن زیر و شکل ۱-۶۱ را ملاحظه نمایید) باشد. تعیین دقیق GFR مشکل است زیرا هر دو شاخص (اوره و کراتینین) که به‌طور معمول برای تعیین آن به کار می‌روند خصوصیات دارند که دقت آنها را به عنوان شاخص‌های پاکسازی^۱ تحت تاثیر قرار می‌دهد. پاکسازی اوره ممکن است GFR را به‌طور



نشانگر حداکثر مقدار آن یا ۱ است.

calculate-CKD-EPI-GFR.Php)

$$\text{CKD-EPI: eGFR} = 141 \times \min(\text{Pcr/K}_i)_i^a \times \max(\text{Pcr/K}_i)_i^{-1/2.9} \times 0.993^{(\text{سن})}$$

(اگر سیاه‌پوست باشد) $\times 1/159$ (اگر زن باشد) $\times 1/18$

در این فرمول P_{cr} نشانه کراتینین پلاسما، k برای زنان و مردان به ترتیب $0/07$ و $0/09$ ، a برای زنان و مردان به ترتیب $-0/329$ و $-0/411$ ، \min نشانگر حداقل 1 و \max

کلیوی و تسکین علامتی ادم، اسیدوز، کم‌خونی، و هیپرفسفاتمی که در **فصل ۳۳۵** در مورد آنها بحث شده است، متمرکز شود. نارسایی حاد کلیه (**فصل ۳۳۴**) ممکن است ناشی از فرآیندهای مؤثر بر جریان خون کلیوی (ازوتمی پیش کلیوی)، بیمارهای درون‌زاد کلیه (درگیرکننده رگ‌های کوچک، گلومرولها یا لوله‌ها) یا فرآیندهای پساکلیوی (مسدود شدن جریان ادرار در حالب‌ها، مثانه یا پیشابراه) باشد (**فصل ۳۳۳**).

نارسایی پیش کلیوی^۱

کاهش خون‌رسانی کلیوی، مسؤول ۴۰ تا ۸۰ درصد از موارد نارسایی حاد کلیه است و در صورت درمان مناسب به سادگی برگشت‌پذیر است. عوامل سبب‌شناختی ایجاد ازوتمی پیش کلیوی عبارت‌اند از هر آنچه که سبب کاهش حجم خون در گردش شود (خون‌ریزی دستگاه گوارش، سوختگی‌ها، اسهال، دیورتیک‌ها)، جداماندن^۲ حجمی از مایعات بدن (پانکراتیت، پریتونیت، رابدومیولیز)، یا کاهش حجم مؤثر شریانی (شوک کاردیوژنیک، سپسیس). کاهش برون‌ده قلبی ناشی از اتساع رگ‌های محیطی (عفونت، داروها) یا انقباض شدید رگ‌های کلیوی (نارسایی قلبی شدید، سندرم هپاتورنال، داروهایی مانند داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی یا [NSAIDs]) می‌تواند اثر نامطلوب بر خون‌رسانی کلیوی داشته باشند. کاهش حجم حقیقی یا "مؤثر" شریانی، با کاهش فشار متوسط شریانی منجر به شروع مجموعه‌ای از پاسخ‌های عصبی و هومورال می‌شود که عبارت‌اند از فعال شدن دستگاه عصبی سمپاتیک و دستگاه رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون و آزادسازی هورمون ضد ادراری (ADH). انقباض شریانچه‌های آوران با واسطه پروستاگلاندین و همچنین انقباض شریانچه‌های وابران با واسطه آنژیوتانسین II، موجب حفظ GFR می‌شوند. زمانی که فشار متوسط شریانی به کمتر از ۸۰ mmHg سقوط کند، GFR به شدت کاهش خواهد یافت.

توقف تولید پروستاگلاندین توسط NSAIDs می‌تواند منجر به انقباض شدید رگ‌ها و نارسایی حاد

پایدار است و کراتینین پلاسمای او به دلیل تغییرات سریع GFR در روز افزایش یا کاهش نمی‌یابد. در شرایطی که $GFR < 60 \text{ mL/min}$ به ازای $1/73 \text{ m}^2$ از سطح بدن است، فرمول MDRD ارتباط بهتری با GFR حقیقی دارد. از دست رفتن تدریجی ماهیچه‌ها در اثر بیماری مزمن، مصرف مزمن گلوکوکورتیکوئیدها، یا سوء تغذیه می‌توانند تغییرات قابل ملاحظه GFR را، به علت تغییرات اندک کراتینین پلاسما از نظر پنهان کند. سیستاتین C عضوی از خانواده بزرگ مهارکننده‌های پروتئاز سیستئین است و به‌طور نسبی به میزان ثابتی توسط تمامی سلول‌های هسته‌دار تولید می‌شود. اگرچه سیستاتین سرم مانند کراتینین تحت تأثیر سن، جنس و نژاد بیمار است و با ابتلای به دیابت، مصرف سیگار و شاخص‌های التهابی ارتباط دارد، ولی نسبت به آن شاخص حساس‌تری برای تشخیص زودرس افت GFR است.

رویکرد به بیمار: ازوتمی

هنگامی که کاهش GFR محرز گردید پزشک باید تصمیم بگیرد که آیا این مسئله نشان‌دهنده آسیب کلیوی حاد است یا مزمن. وضعیت بالینی، شرح حال، و داده‌های آزمایشگاهی اغلب افتراق این دو را از هم آسان می‌سازند. اگرچه اختلالات آزمایشگاهی مشخص‌کننده نارسایی مزمن کلیوی از جمله کم‌خونی، هیپوکلسمی، و هیپرفسفاتمی غالباً در بیمارانی که دچار نارسایی حاد کلیوی می‌باشند نیز وجود دارند. شواهد پرتونگاری استئودیسترفی کلیوی (**فصل ۳۳۵**) تنها در نارسایی مزمن کلیوی دیده می‌شود ولی این یافته بسیار دیررس است و این بیماران به‌طور معمول تحت درمان با دیالیز می‌باشند. آزمایش کامل ادرار و سونوگرافی کلیه می‌توانند افتراق میان نارسایی حاد و مزمن کلیه را تسهیل کنند. رویکرد به بیمار مبتلا به ازوتمی در شکل ۱-۶۱ نشان داده شده است. بیمارانی که دچار نارسایی مزمن کلیوی پیشرفته هستند غالباً دارای درجاتی از پروتئینوری، نقص تقلیل ادرار (ایزوستنوری^۱: ادرار ایزواسموتیک با پلاسما) و کلیه‌های کوچک در سونوگرافی هستند که وجه مشخصه آن افزایش اکوزنیسیته و نازک شدن قشر کلیه است. درمان باید بر آهسته‌تر کردن پیشرفت بیماری

1- isosthenuria (ایزواسموتیک با پلاسما)

2- prerenal failure

3- volume sequestration

جدول ۲-۶۱ یافته‌های آزمایشگاهی در نارسایی حاد کلیه		شاخص
نارسایی حاد اولیگوریک کلیه	ازوتمی پیش‌کلیوی	
نسبت BUN/P _{Cr}	۲۰:۱ >	۱۵:۱-۱۰
سدیم ادرار (U _{Na})	۲۰ <	۴۰ >
برحسب meq/L		
اسمولالیتۀ ادرار	۵۰۰ >	۲۵۰ <
برحسب mosm/L		
کسر دفعی سدیم	۱٪ <	۲٪ >
$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Cr} \times 100}{P_{Na} \times U_{Cr}}$		
کراتینین	۴۰ >	۲۰ <
ادرار (U _{Cr} /P _{Cr})	عدم وجود یا	قهوه‌ای کدر
آزمایش ادرار (سیلندرها)	هیالین/گرانولار	

وجود آن باید در مراحل اولیه ارزیابی کنار گذاشته شود (شکل ۱-۶۱). از آنجا که یک کلیه توانایی کافی برای پاکسازی خون را دارا می‌باشد برای ایجاد نارسایی حاد کلیه ناشی از انسداد، نیاز به انسداد در بیشابراه یا خروجی مثانه، در هر دو حالب و یا انسداد یک‌طرفه در بیماری که تنها یک کلیۀ او کار می‌کند، است. معمولاً با توجه به اتساعی که در حالب و لگنچه کلیه، در سونوگرافی کلیه مشاهده می‌شود، وجود انسداد آشکار می‌گردد. البته در اوایل ایجاد انسداد یا در صورتی که حالب‌ها قادر به اتساع نباشند (به عنوان مثال پر شدن آنها توسط تومورهای لگنچه یا اطراف حالب) سونوگرافی ممکن است منفی باشد. **حالات اورولوژیک خاصی که باعث انسداد می‌شوند در فصل ۳۴۳ مورد بحث قرار گرفته‌اند.**

بیماری درون‌زاد کلیوی

بیماری داخل پاراناشیمی کلیه زمانی در نظر گرفته می‌شود که ازوتمی پیش‌کلیوی و پس‌کلیوی به عنوان

کلیوی شود. بلوک عملکرد آنژیوتانسین توسط مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) یا بلوک‌کننده‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین (ARBs)، تون شریانچه‌های وایران را کاهش می‌دهد و به نوبه خود فشارخون‌رسانی موبرگی گلوبرولی را کم می‌کند. بیمارانی که NSAIDs و یا مهارکننده‌های ACE یا ARB ها را مصرف می‌کنند، زمانی که به هر دلیلی حجم خوتشان کاهش یابد، بیشترین استعداد را برای ابتلا به نارسایی همودینامیکی حاد کلیه ناشی از اختلال همودینامیک دارند. در بیمارانی که دچار تنگی دو طرفه شریان کلیوی (یا تنگی در تنها کلیه موجود) هستند، حفظ فشار پالایش گلوبرولی وابسته به انقباض عروق شریانچه وایران است. این افراد، در صورت مصرف ARB ها یا مهارکننده‌های ACE، به‌طور ویژه‌ای مستعد کاهش سریع GFR هستند.

کاهش طولانی‌مدت خون‌رسانی کلیه می‌تواند به نکرور حاد لوله‌ای^۱ (ATN) که یک بیماری درون‌زاد کلیه است، منتهی گردد. این حالت در زیر توضیح داده می‌شود. آزمایش کامل ادرار و سنجش الکترولیت‌های ادراری در افتراق ازوتمی پیش‌کلیوی، از ATN سودمند هستند (جدول ۲-۶۱). با در نظر گرفتن اثرات تحریکی نورایی نفرین، آنژیوتانسین دو، ADH، و میزان پایین جریان مایع لوله‌ای می‌توان میزان سدیم و اسمولالیتۀ ادرار بیمارانی مبتلا به ازوتمی پیش‌کلیوی را پیش‌بینی کرد. در نارسایی پیش‌کلیوی، لوله‌ها سالم هستند و باعث تولید ادراری غلیظ (بیش از ۵۰۰ میلی‌اسمول)، احتباس حریصانه سدیم (غلظت سدیم ادرار کمتر از ۲۰ میلی‌مول در لیتر، کسر دفعی سدیم با کمتر از ۱ درصد)، و نسبت کراتینین ادرار به کراتینین پلاسما بیشتر از ۴۰ می‌شوند (جدول ۲-۶۱). رسوب ادراری در نارسایی پیش‌کلیوی معمولاً طبیعی یا حاوی سیلندرها، هیالین و گرانولار است، در حالی که این رسوب در ATN معمولاً پر از اجساد سلولی، سیلندرها، سلول‌های ایستلیوم لوله‌ای، و سیلندرها، گرانولار (قهوه‌ای کدر^۲) می‌باشد.

ازوتمی پس‌کلیوی^۳

انسداد مجاری ادراری مسؤول کمتر از ۵ درصد موارد نارسایی حاد کلیه است اما معمولاً برگشت پذیر می‌باشد و

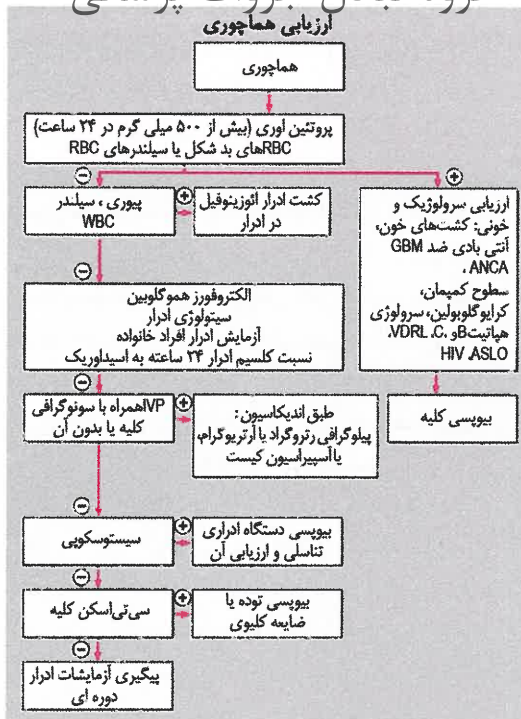
1- acute tubular necrosis
2- muddy brown
3- postrenal

(نظیر سارکوئیدوز، لنفوم، یا لوسمی)، فهرستی از داروهایی که موجب نفريت بينابینی آلرژیک می‌شوند در **فصل ۳۴۰** آورده شده است. آزمایش کامل ادرار معمولاً پروتئینوری خفیف تا متوسط، هماجوری، و بیوری (تقریباً در ۷۵ درصد موارد) و گاهی سیلندرهای گویچه‌های سفید را نشان می‌دهد. مشاهده سیلندرهای گویچه‌های قرمز نیز در نفريت بينابینی گزارش شده است ولی در این حالت باید به سرعت در مورد بیمارهای گلودورلی تحقیق انجام شود (شکل ۱-۶). گاهی بیوپسی کلیه برای افتراق احتمالات تشخیصی فوق از یکدیگر لازم خواهد بود. یافتن ائوزینوفیل‌ها در ادرار، مطرح‌کننده نفريت بينابینی آلرژیک یا بیماری آنروآمبولیک کلیه می‌باشد و به بهترین وجه با رنگ‌آمیزی هانسل مشخص می‌گردد. باین حال، نبود ائوزینوفیلوری، احتمال وجود این علل سبب‌شناختی را رد نمی‌کند.

انسداد عروق بزرگ کلیه شامل شریان‌ها و وریدها، از علل ناشایع نارسایی حاد کلیه است. کاهش قابل ملاحظه GFR بر اثر این مکانیسم مطرح‌کننده وجود فرآیندهای دوطرفه یا روندی یک‌طرفه در فردی است که فقط یک کلیه او کار می‌کند. شریان‌های کلیوی ممکن است توسط آنروآمبولی، ترومبوآمبولی، ترومبوز درجا، دیسکسیون آئورت، یا واسکولیت مسدود شوند. نارسایی آنروآمبولیک کلیه ممکن است خودبخود ایجاد شود ولی اغلب متعاقب ابزارگذاری اخیر آئورت رخ می‌دهد. آمبولی‌ها، غنی از کلسترول هستند و در شریان‌های متوسط و کوچک کلیوی گیر می‌کنند و به یک واکنش التهابی غنی از ائوزینوفیل منجر می‌شوند. آزمایش کامل ادرار در بیماران مبتلا نارسایی حاد آنروآمبولیک کلیه اغلب طبیعی است ولی ممکن است ادرار حاوی ائوزینوفیل و سیلندر باشد. برای تأیید تشخیص می‌توان از بیوپسی کلیه استفاده کرد اما زمانی که سایر نشانه‌های آنروآمبولی (کبودی مشبک، انفارکتوس‌های دیستال محیطی، ائوزینوفیلی) وجود داشته باشند، اغلب نیازی به انجام بیوپسی نیست. ترومبوز شریان کلیوی ممکن است به پروتئینوری و هماجوری خفیف منجر شود، در حالی که ترومبوز ورید کلیوی به‌طور تبیین سبب پروتئینوری و

علل نارسایی کلیوی رد شده باشند. بیماری درون‌زاد کلیه ممکن است در اثر فرآیندهایی که رگ‌های بزرگ کلیوی، عروق ریز داخل کلیوی، گلودورلها، یا بافت بینابینی - لوله‌ای را درگیر می‌کنند، وجود آید. ATN ایسکمیک و سمی، مسؤول حدود ۹۰٪ از موارد نارسایی حاد درون‌زاد کلیه هستند. همانطور که در شکل ۱-۶۱ ترسیم شده است، وضعیت بالینی و آزمایش کامل ادرار در جداسازی علل سبب‌شناختی احتمالی سودمنداند. ازوتمی پیش‌کلیوی و ATN قسمتی از طیف مربوط به کاهش خون‌رسانی کلیوی را تشکیل می‌دهند؛ شواهد آسیب ساختمانی لوله‌ها در ATN موجود است در حالی که در ازوتمی پیش‌کلیوی، با برقرارشدن مجدد خون‌رسانی کافی، کارکرد کلیه به سرعت اصلاح می‌شود. بنابراین، اکثر اوقات با استفاده از آزمایش کامل ادرار و ترکیب الکترولیتی ادرار، می‌توان ATN را از ازوتمی پیش‌کلیوی افتراق داد (جدول ۲-۶۱ و شکل ۱-۶۱). ATN ایسکمیک بیشتر در بیمارانی که سابقه جراحی‌های بزرگ، تروما، کاهش حجم شدید، سپسیس شدید، یا سوختگی‌های وسیع دارند، دیده می‌شود. ATN نفروتوکسیک، عارضه تجویز بسیاری از داروهای شایع است که معمولاً بر اثر ترکیبی از انقباض رگ‌های داخلی کلیه، سمیت مستقیم بر لوله، و / یا انسداد لوله‌ای ایجاد می‌شود. کلیه به علت برخورداری از امتیاز خون‌رسانی بالا (۲۵ درصد برون‌ده قلبی) و توانایی آن در تغلیظ و متابولیزه کردن سموم، نسبت به اثرات سمی آسیب‌پذیر است. معمولاً با بررسی وجود افت فشارخون و نفروتوکسین‌ها، علت سبب‌شناختی خاص ATN آشکار خواهد شد. قطع نفروتوکسین‌ها و تثبیت فشارخون همگام با بازگشت کارکرد لوله‌ها، غالباً کفایت می‌کند بدون آنکه نیازی به انجام دیالیز باشد. **فهرست کامل داروها و سمومی که بالقوه ATN ایجاد می‌کنند در فصل ۳۳۴ ارایه شده است.**

نارسایی حاد کلیه می‌تواند نتیجه آسیب حاد لوله‌ها و بافت بینابینی باشد. این فرآیندها عبارت‌اند از نفريت بينابینی ناشی از دارو (به خصوص آنتی‌بیوتیک‌ها، NSAIDs و دیورتیک‌ها)، عفونت‌های شدید (هم باکتریایی و هم ویروسی)، بیمارهای سیستمیک (نظیر لوپوس اریتماتوی سیستمیک) و اختلالات ارتشاحی



شکل ۲-۶۱. برخورد با بیمار مبتلا به هم‌چوری. (RBC، گویچه قرمز خون؛ WBC، گویچه سفید خون؛ GBM، غشای پایه گلومرولی؛ ANCA، آنتی‌بادی ضدسیتوپلاسم نوتروفیل؛ VDRL، آزمون تحقیقی بیماری آمیزش؛ ASLO، آنتی‌استرپتولیزین O؛ IVP، پیلوگرافی داخل سیاهرگی؛ CT، توموگرافی کامپیوتری).

بیش‌کلیوی است. فقدان اولیگوری^۲ به معنی وجود برون‌ده ادراری بیش از ۴۰۰ میلی‌لیتر در روز در مبتلایان به ازوتمی حاد یا مزمن است. در ATN فاقد اولیگوری، اختلال در تعادل پتاسیم و هیدروژن نسبت به بیماران مبتلا به اولیگوری از شدت کمتری برخوردار است و معمولاً بازگشت کارکرد کلیوی به حالت طبیعی نیز سریع‌تر است.

اختلالات ادرار

پروتئینوری

ارزیابی پروتئینوری در شکل ۳-۶۱ به‌طور نمادین نشان داده شده است. به‌طور تبیینی ارزیابی پروتئینوری پس از کشف آن با آزمایش نوار کاغذی ادرار^۳ آغاز می‌گردد، روش

هم‌چوری شدید می‌گردد. اغلب برای تأیید این عوارض عروقی نیاز به آنژیوگرافی است و در فصل ۳۴۱ در مورد آنها بحث خواهد شد.

بیماری گلومرول‌ها (گلومرولونفریت و واسکولیت) و رگ‌های ریزکلیوی (سندرم‌های همولیتیک اورمیک، پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک، و فشارخون بالای بدخیم) معمولاً به صورت ترکیبات متنوع آسیب گلومرولی تظاهر می‌کنند که عبارت‌اند از پروتئینوری، هم‌چوری، کاهش GFR، و تغییراتی در دفع سدیم که منجر به فشارخون بالا، ادم، و احتقان جریان خون (سندرم نفروتیک حاد) می‌گردد. این یافته‌ها ممکن است به صورت بیماری‌های اولیه کلیوی یا به شکل تظاهرات کلیوی بیماری‌های سیستمیک رخ دهند. شرایط بالینی و سایر یافته‌های آزمایشگاهی به افتراق بیماری‌های کلیوی اولیه از بیمارهای سیستمیک کمک می‌کنند. وجود سیلندرها، گویچه‌های قرمز در ادرار یکی از اندیکاسیون‌های بیوپسی کلیه در مراحل اولیه بررسی‌های تشخیصی است (شکل ۱-۶۱) زیرا الگوی آسیب‌شناختی از نظر تشخیص، پیش‌آگهی، و درمان حائز اهمیت است. وجود هم‌چوری بدون سیلندرها، گویچه‌های قرمز نیز ممکن است نشان‌دهنده بیماری گلومرولی باشد و ارزیابی یافته مذکور در شکل ۲-۶۱ خلاصه شده است. **بررسی دقیق گلومرولونفریت و بیماری‌های رگ‌های ریز کلیه در فصل ۳۴۰ آورده شده است.**

الیگوری و آنوری

الیگوری^۱ به مواردی اطلاق می‌شود که برون‌ده ادراری کمتر از ۴۰۰ میلی‌لیتر در ۲۴ ساعت باشد و آنوری فقدان کامل تشکیل ادرار است (< ۱۰۰ mL). آنوری می‌تواند به علت انسداد کامل دستگاه ادراری، انسداد کامل شریان یا ورید کلیوی، و شوک (که به صورت افت فشارخون شدید و انقباض شدید رگ‌های کلیوی تظاهر می‌کند) باشد. گاهی نکرز قشری، ATN، و گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده می‌توانند باعث آنوری بشوند. اولیگوری می‌تواند با هریک از علل سبب‌شناختی نارسایی حاد کلیه همراهی کند و حاکی از پیش‌آگهی بدتری برای بهبود وضعیت کلیوی در همه حالات بجز ازوتمی

دیسکرازی‌های پلاسما سل نظیر مالتیپل میلوما، آمیلوئیدوز، و لنفوما دیده می‌شود که با تولید تک‌دودمانی زنجیره‌های سبک‌ایمونوگلوبولین مرتبط هستند.

سلول‌های آندوتلیال گلوبولین طبیعی، سدی را تشکیل می‌دهند که واجد منافذی به قطر تقریبی ۱۰۰ نانومتر می‌باشد و از عبور سلول‌ها جلوگیری می‌کند اما قادر به ممانعت از عبور اکثر پروتئین‌ها نیست. غشای پایه گلوبولین، اکثر پروتئین‌های بزرگ ($> 100\text{kDa}$) را به دام می‌اندازد و زوائد پایی سلول‌های اپیتلیال (پودوسیتها) سطح اداری غشای پایه گلوبولین را می‌پوشانند و گروهی از مجاری باریک (دیافراگم‌های شیاردار) را بوجود می‌آورند که به مولکول‌های آب و مواد محلول کوچک اجازه عبور می‌دهند اما به پروتئین‌ها خیر. برخی از بیماری‌های گلوبولین، نظیر "بیماری با تغییرات ناچیز"، سبب به هم چسبیدن زوائد پایی سلول‌های اپیتلیال گلوبولین می‌شوند که این پدیده منجر به دفع عمدتاً "انتخابی" (شکل ۳-۶۱) آلبومین می‌گردد. سایر بیماری‌های گلوبولین ممکن است با از هم‌گسیختگی غشای پایه و دیافراگم‌های شیاردار (مثلاً بواسطه رسوب کمپلکس‌های ایمنی) تظاهر کنند و منجر به دفع آلبومین و سایر پروتئین‌های پلاسما شوند. بهم چسبیدن زوائد پایی موجب افزایش فشار وارده بر غشای پایه مویرگی می‌گردد که نتیجه این امر ایجاد مناطقی با منافذ بزرگ‌تر و پروتئینوری شدیدتر "غیرانتخابی" (شکل ۳-۶۱) است.

اگر میزان تام دفع پروتئین روزانه به بیش از ۳٫۵ گرم روز برسد آنگاه اغلب با هیپوآلبومینمی، هیپرلیپیدمی و ادم همراه خواهد بود (سندرم نفروتیک شکل ۳-۶۱). با اینحال، در انواعی از بیماری‌های کلیوی دیگر شامل دیابت ممکن است مقدار تام دفع پروتئین اداری روزانه بیش از ۳٫۵ گرم باشد ولی سایر خصوصیات سندرم نفروتیک، وجود نداشته باشند (شکل ۳-۶۱). دیسکرازی‌های پلاسما سل (مالتیپل میلوما) ممکن است با دفع مقادیر زیادی زنجیره‌های سبک در ادرار مرتبط باشند؛ این زنجیره‌ها ممکن است با روش نوار کاغذی شناسایی شوند. زنجیره‌های سبک، توسط گلوبولین‌ها پالایش می‌شوند و بر ظرفیت بازجذب در لوله پروگزیمال فائق می‌آیند. نارسایی کلیوی ناشی از این اختلالات از طریق مکانیسم‌های گوناگونی شامل آسیب لوله

نوار کاغذی، تنها آلبومین را تشخیص می‌دهد و در pH ادرار بیش از ۷، یا هنگامی که ادرار بسیار غلیظ یا آلوده به خون است مثبت کاذب می‌شود. از آنجا که آزمایش نواری براساس غلظت آلبومین استوار است، یک ادرار بسیار رقیق ممکن است پروتئینوری قابل ملاحظه را در بررسی با نوار کاغذی پنهان سازد. با اندازه‌گیری مقدار آلبومین ادرار در یک نمونه ادرار (بهترین نمونه، اولین ادرار در بامداد است) و تعیین نسبت آلبومین به کراتینین (ACR) می‌توان تخمینی از میزان دفع ۲۴ ساعته آلبومین (AER) را به دست آورد که در آن ACR (mg/g) تقریباً مساوی AER (mg/24h) است. علاوه بر این اگر پروتئینوری به‌طور عمده از نوع آلبومین نباشد در غربالگری با نوار اداری مشخص نخواهد شد. این مطلب به‌ویژه برای کشف پروتئین‌های بنس - جونز در ادرار بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما حائز اهمیت است. اساس آزمایش‌هایی که غلظت تام پروتئین ادرار را به دقت اندازه‌گیری می‌کنند رسوب با اسیدهای سولفوسالسیلیک یا تری‌کلراستیک است (شکل ۳-۶۱).

شدت پروتئینوری و ترکیب آن در ادرار بستگی به مکانیسم آسیب کلیوی مسبب از دست رفتن پروتئین دارد. در حالت طبیعی انتخابی بودن بار الکتریکی و اندازه ذرات از عبور کل آلبومین، گلوبولین‌ها و سایر پروتئین‌های درشت مولکول پلاسما از دیواره گلوبومرول جلوگیری می‌کند. با اینحال، با از هم‌گسیختن این سد، پروتئین‌های پلاسمایی ممکن است به درون ادرار نشت کنند (پروتئینوری گلوبومرولی شکل ۳-۶۱). پروتئین‌های کوچکتر ($< 20\text{ kDa}$) آزادانه پالایش می‌شوند ولی به راحتی توسط لوله پروگزیمال بازجذب می‌شوند. به‌طور مرسوم در افراد سالم میزان دفع تام پروتئین کمتر از 150 mg/d و میزان دفع آلبومین کمتر از 30 mg/d می‌باشد. با این حال، حتی با آلبومینوری کمتر از 30 mg/d خطر پیشرفت به سمت نفروپاتی آشکار یا بیماری قلبی عروقی متعاقب آن افزایش می‌یابد. باقی پروتئین‌های موجود در ادرار توسط لوله‌ها ترشح می‌شوند (تام - هورسفال، IgA، و اوروکلیناز) یا معرف مقادیر اندکی از β_2 - میکروگلوبولین پالایش شده، آپوپروتئین‌ها، آنزیم‌ها، و هورمون‌های پپتیدی هستند. یک مکانیسم دیگر پروتئینوری زمانی دیده می‌شود که تولید بیش از حد یک پروتئین غیرطبیعی به میزان بیش از ظرفیت بازجذب لوله، وجود داشته باشد. این حالت بیش از همه همراه با

ارزیابی پروتئین اوری

پروتئین اوری در آزمایش نواری ادرار

بررسی میزان دفع پروتئین ۲۴ ساعته و آلبومین
یا نسبت نقطه ای آلبومین به کراتینین در نخستین نمونه ادرار صبحگاهی

میکروآلبومینوری
۳۰-۳۰۰ mg/d
یا ۳۰-۳۰۰ mg/g

ماکروآلبومینوری
۳۰۰-۳۵۰۰ mg/d
یا ۳۰۰-۳۵۰۰ mg/g

طیف نفروتیک
>۳۵۰۰ mg/d
یا >۳۵۰۰ mg/g

وجود RBC یا سیلندر RBC در آزمایش ادرار

به شکل
۶۱-۲ مراجعه
کنید

موارد زیر را باید مدنظر داشت:
مراحل اول دیابت
فشار خون اساسی
مراحل اول گلوMERONFRIT
(به ویژه همراه با RBCها
یا سیلندرهای RBC)

علاوه بر اختلالات فهرست شده تحت عنوان
میکروآلبومینوری باید بیماری کلیوی مرتبط با
میولوم (UPEP را بررسی کنید) را مدنظر داشت
پروتئین اوری متناوب
پروتئین اوری وضعیتی
نارسایی احتقانی قلب
تب
فعالیت بدنی

سندرم نفروتیک
دیابت
آمیلوئیدوز
بیماری تغییر ناچیز
FSGS
گلوMERONFRIT ممبرانو
نفروپاتی IgA

شکل ۳-۶۱. برخورد با بیمار مبتلا به پروتئینوری. بررسی پروتئینوری غالباً با یک آزمایش نوار کاغذی مثبت در آزمایش معمولی کامل ادرار آغاز می‌شود. نوارهای کاغذی مرسوم عمدتاً آلبومین را شناسایی می‌کنند و یک ارزیابی نیمه کمی ارایه می‌کنند (نادر، ۱+، ۲+، یا ۳+) که ممکن است تحت تأثیر غلظت ادرار یا وزن مخصوص آن قرار بگیرد (حداقل >۱/۰۰۵، حداکثر <۱/۰۳۰). با اینحال، بررسی دقیق تر پروتئینوری باید با تعیین نسبت پروتئین به کراتینین در نمونه ادرار ۲۴ ساعته (mg/۲۴h) یا نمونه ادرار صبحگاهی (mg/g) صورت گیرد. RBC = گویچه قرمز خون؛ FSGS = گلوMERONFRIT کانونی؛ MPGN = گلوMERONFRIT ممبرانو پرولیفراتیو.

(شکل ۳-۶۱ و فصل ۳۳۸). از دست رفتن پروتئین‌های تنظیم‌کننده از طریق ادرار و تغییر در تولید کبدی باعث دیگر تظاهرات سندرم نفروتیک می‌شود. افزایش خاصیت انعقادپذیری ممکن است به دلیل از دست رفتن آنتی ترومبین III در ادرار، کاهش میزان پروتئین‌های S و C در سرم، افزایش فیبرینوژن خون، و همچنین افزایش خاصیت تجمع‌پذیری پلاکت‌ها رخ دهد. افزایش کلسترول خون ممکن است شدید باشد و به دلیل افزایش ساخت لیپوپروتئین‌ها در کبد روی می‌دهد. از دست دادن ایمونوگلوبولین‌ها با افزایش خطر عفونت همراه است. بسیاری از بیمارها (که بعضی از آنها در شکل ۳-۶۱ آورده شده‌اند) و داروها می‌توانند باعث ایجاد سندرم نفروتیک شوند که فهرست کاملی از آنها را می‌توان در فصل ۳۳۸ ملاحظه نمود.

پروگزیمال، انسداد لوله (نفروپاتی مربوط به سیلندر)، و رسوب زنجیره سبک ایجاد می‌گردد (فصل ۳۴۰). در هر حال همه زنجیره‌های سبک دفع شده نفروتوسیک نیستند.

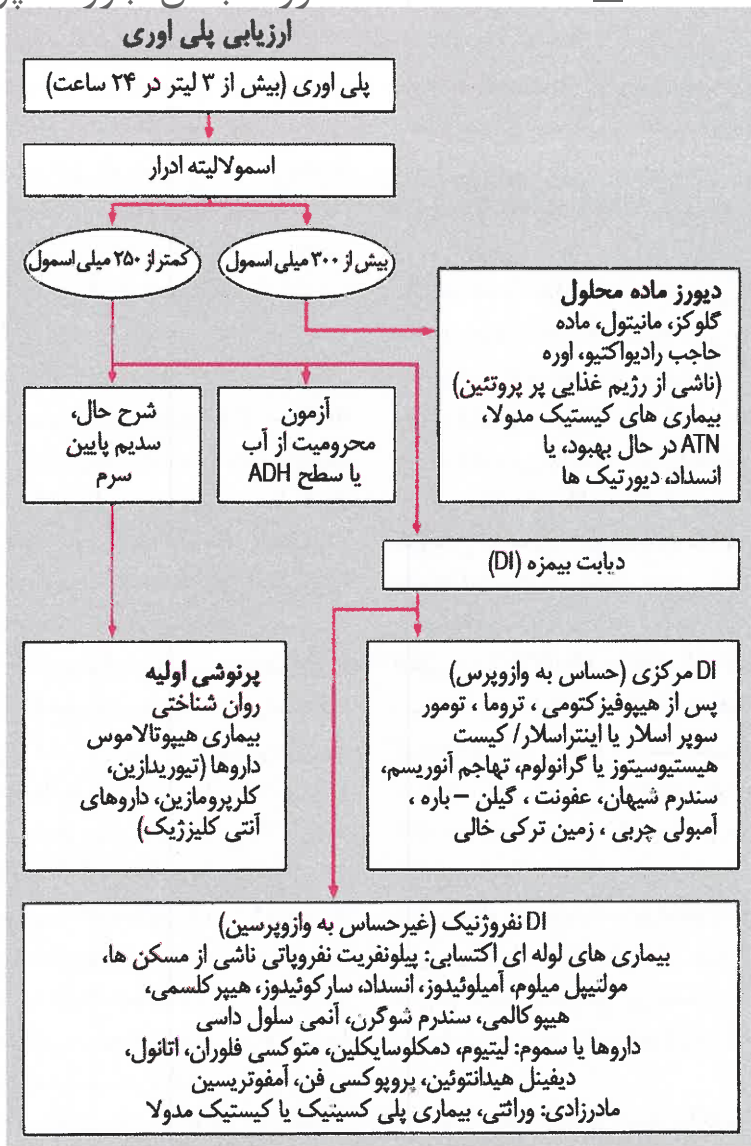
در سندرم نفروتیک، هیپوآلبومینمی بر اثر از دست رفتن بیش از حد آلبومین پالایش شده در ادرار و افزایش کاتابولیسم کلیوی آلبومین در لوله‌های پروگزیمال ایجاد می‌شود. به دلیل احتباس کلیوی سدیم و کاهش فشار آنکوتیک پلاسما که موجب تسهیل حرکت مایع از مویرگ‌ها به بافت بینابینی می‌شود، ادم رخ می‌دهد. جهت جبران کاهش مشهود در حجم داخل عروقی مؤثر، فعال شدن سیستم رنین - آنژیوتانسین، تحریک ADH، و فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک رخ می‌دهد که سبب تداوم بازجذب کلیوی آب و نمک و پیشرفت ادم می‌شود. علی‌رغم وجود این تغییرات، بالا رفتن فشارخون در بیماری‌های اولیه کلیوی که منجر به سندرم نفروتیک می‌شوند ناشایع است

هماچوری، پیوری و سیلندرها

هماچوری مجزا (ایزوله) بدون وجود پروتئینوری، سایر سلول‌ها، یا سیلندرها، اغلب نشانه‌دهنده خونریزی از مجاری ادراری است. هماچوری، طبق تعریف عبارت است از وجود ۲ تا ۵ گویچه قرمز در هر میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی بالا (HPF)، که آن را می‌توان با آزمایش نوار کاغذی مشخص نمود. آزمایش نوار کاغذی ممکن است به دلیل میوگلوبینوری که اغلب به دلیل رابدومیولیز رخ می‌دهد، مثبت کاذب باشد (در زیر میکروسکوپ هیچ گویچه قرمزی دیده نمی‌شود). علل شایع هماچوری مجزا عبارت‌اند از: سنگ‌ها، نئوپلاسم‌ها، سل، تروما، پروستاتیت، وجود هماچوری ماکروسکوپی همراه با لخته‌های خون، به‌طور معمول هیچ وقت یک فرآیند درون‌زاد کلیوی نمی‌باشد، بلکه مطرح‌کننده منشأ پساکلیوی در سیستم جمع‌کننده ادرار است. روش ارزیابی بیمارانی که با هماچوری میکروسکوپی مراجعه می‌کنند در شکل ۲-۶۱ ترسیم گردیده است. وجود هماچوری در یک نوبت آزمایش کامل ادرار، مسأله شایعی است که ممکن است ناشی از قاعدگی، بیماری ویروسی، آلرژی، ورزش، ترومای خفیف باشد. هماچوری پایدار یا قابل توجه (بیش از ۳ گویچه قرمز در هر میدان با بزرگنمایی بالا طی سه بار آزمایش ادرار یا یک بار آزمایش ادرار، با بیش از ۱۰۰ گویچه قرمز، یا هماچوری ماکروسکوپی)، در ۹۰٪ درصد از بیماران با وجود ضایعات اورولوژیک یا کلیوی حائز اهمیت می‌باشد. میزان شک به نئوپلاسم‌های ادراری - تناسلی، در بیمارانی که دچار هماچوری مجزای بدون درد همراه با RBCهای فاقد تغییر شکل هستند با افزایش سن بیشتر می‌شود. نئوپلاسم‌ها در کودکان نادر هستند و در این دسته از بیماران هماچوری مجزا بیشتر "ایدیوپاتیک" یا مربوط به یک ناهنجاری مادرزادی است. هماچوری همراه با پیوری و باکتریوری، مشخصه عفونت است و باید بعد از انجام کشت‌های مناسب با آنتی‌بیوتیک‌ها درمان شود. سیستیت یا اورتریت حاد در خانمها ممکن است موجب هماچوری ماکروسکوپی شوند. همچنین افزایش کلسیم و اسیداوریک ادرار هم در اطفال و هم در بالغین، از جمله عوامل خطر ساز برای ایجاد هماچوری مجزای بدون توجه به حساب می‌آیند. در بعضی از این بیماران (۵۰ تا ۶۰ درصد)، کاهش دفع کلسیم و اسیداوریک از طریق مداخلات مربوط به رژیم غذایی، می‌تواند موجب از بین رفتن هماچوری میکروسکوپی شود.

هماچوری مجزای میکروسکوپی^۱ می‌تواند یکی از تظاهرات بیماری‌های گلوبولولی باشد. گویچه‌های قرمزی که منشأ گلوبولولی دارند، در زیر میکروسکوپ فاز کنتراست اغلب بد شکل (دیس مورفیک) هستند. اشکال نامنظم گویچه‌های قرمز در نتیجه تغییرات اسمولاریته و pH ایجاد شده در ناحیه دیستال نفرون به وجود می‌آیند. البته وجود اختلاف در میان میان مشاهده کنندگان از نظر تشخیص گویچه‌های قرمز بد شکل امری شایع است. شایع‌ترین علل سبب‌شناختی هماچوری مجزای گلوبولولی عبارت‌اند از نفروپاتی IgA و نفریت ارثی، و بیماری غشای پایه نازک. نفروپاتی IgA و نفریت ارثی، می‌توانند سبب وقوع هماچوری ماکروسکوپی دوره‌ای شوند. در بیماران مبتلا به نفریت ارثی، اغلب سابقه خانوادگی نارسایی کلیوی وجود دارد و در اغلب اعضای خانواده فرد مبتلا به بیماری غشای پایه نازک، هماچوری میکروسکوپی دیده می‌شود. بیوپسی کلیه برای تشخیص قطعی این اختلالات که در فصل ۳۳۸ مورد بحث و بررسی بیشتر قرار گرفته‌اند، لازم است. هماچوری همراه با گویچه‌های قرمز بد شکل، سیلندرها، گویچه‌های قرمز، و دفع پروتئین بیش از ۵۰۰ میلی‌گرم در روز در حقیقت تشخیص گلوبولونفروت را مسجل می‌سازند. نحوه تشکیل سیلندرها، گویچه‌های قرمز، و گویچه‌های قرمز بد شکل استوانه‌ای شکل پروتئین زلی تام - هورسفال به دام می‌افتند. حتی در غیاب ازوتمی نیز این بیماران باید تحت بررسی سرولوژیک و بیوپسی کلیه قرار گیرند که در شکل ۲-۶۱ ترسیم گردیده است.

پیوری مجزا غیرمعمول است چرا که واکنش‌های التهابی کلیه یا سیستم جمع‌کننده با هماچوری نیز همراه هستند. وجود باکتری، مطرح‌کننده عفونت و وجود سیلندرها، گویچه‌های سفید به همراه باکتری نیز، نشان‌دهنده پیلونفریت است. گویچه‌های سفید و / یا سیلندرها، گویچه‌های سفید ممکن است در گلوبولونفروت حاد و در فرآیندهای لوله‌ای - بینابینی نظیر نفریت بینابینی، و واژنش پیوند نیز مشاهده شوند. سیلندرها را می‌توان در بیماری‌های مزمن کلیوی مشاهده کرد. سیلندرها، دژنره موسوم به سیلندرها، مومی یا سیلندرها، پهن (که از لوله‌های متسعی که در پاسخ به کاهش حجم کلیه



شکل ۴-۶۱. برخورد با بیمار مبتلا به پلی اوری. ATN = نکرز حاد لوله ای؛ ADH = هورمون ضدادراری

به جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته باشد (شکل ۴-۶۱). پرادراری ناشی از دو مکانیسم بالقوه است: (۱) دفع مواد حل شدنی غیر قابل جذب (مانند گلوکز) یا (۲) دفع آب (معمولاً به دلیل نقص در تولید ADH یا پاسخ‌دهی کلیه). جهت افتراق دیورز آب از دیورز ماده محلول و اینکه آیا دیورز با شرایط بالینی هماهنگی دارد و یا نه، اسمولالیتۀ ادرار اندازه‌گیری می‌شود.

به‌طور جبرانی هیپر تروپی شده‌اند، منشأ گرفته‌اند) ممکن است در ادرار مشاهده شوند.

اختلالات حجم ادرار

پرادراری^۱

با تکیه بر شرح حال، برای بیماران غالباً تشخیص تک‌ز ادرار (در غالب موارد حجم ادرار کم است) از پرادراری حقیقی (> ۳L/d) مشکل است و ممکن است برای ارزیابی آن نیاز

سلولی، طبیعی یا بالا است و سطوح وازوپرسین پلاسما کاهش می‌یابد، زیرا اسمولالیتیه سرم تمایل دارد نزدیک به حد پایینی محدوده طبیعی حفظ شود. اسمولالیتیه ادرار نیز حداکثر تا 50 mosmol/L رقیق می‌شود.

دیابت بیمزه مرکزی، ممکن است منشأ ایدیوپاتیک داشته باشد یا ثانویه به انواعی از شرایط شامل هیپوفیزکتومی، تروما، نئوپلاسم، التهاب، بیماریهای عروقی یا عفونی هیپوتالاموس باشد. دیابت بیمزه مرکزی ایدیوپاتیک با تخریب انتخابی نورونهای ترشح‌کننده وازوپرسین واقع در هسته‌های سوپراپتیک و پاراونتریکولار همراه است و می‌تواند به صورت صفت اتوزومال غالب به ارث برسد یا به‌طور خودبخودی ایجاد شود. دیابت بیمزه نفروژنیک ممکن است در شرایط بالینی گوناگونی که در شکل ۴-۶ خلاصه شده‌اند، ایجاد شود.

بهترین روش پیشنهادی برای افتراق دیابت بیمزه مرکزی از نوع نفروژنیک، تعیین سطح وازوپرسین در پلاسما است. روش دیگر عبارت است از آزمون محرومیت از آب به اضافه وازوپرسین برونزاد که این روش ممکن است موجب افتراق پرنوشی اولیه از دیابت بیمزه مرکزی و نفروژنیک گردد. **جزئیات بحث فوق را می‌توانید در فصل ۴۰۴ ملاحظه نمایید.**

اطلس رسوبات

۶۲e ادرار و نمونه

برداری‌های کلیوی

Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson

این فصل تنها به صورت دیجیتالی است. این فصل روی DVD همراه این کتاب موجود است و همچنین به صورت آنلاین در سایت طب / هاریسون و کتاب الکترونیکی و به صورت «اپلیکیشن» چاپ HPIM 19e در دسترس است.

یک فرد متوسط، روزانه بین ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌اسمول مواد محلول عمدتاً شامل اوره و الکترولیت‌ها دفع می‌کند. اگر برون‌ده ادراری بیش از ۳ لیتر در روز باشد و ادرار رقیق باشد (کمتر از 250 mosmol/L) آنگاه دفع میلی‌اسمول تام، طبیعی است، و دیورز آب وجود دارد. این وضعیت ممکن است ناشی از پرنوشی^۱، ترشح ناکافی وازوپرسین (دیابت بی‌مزه مرکزی)، یا ناتوانی لوله‌های کلیوی در پاسخ دهی به وازوپرسین (دیابت بی‌مزه نفروژنیک) باشد. اگر حجم ادرار بیش از 3 L/d و اسمولالیتیه ادرار بیش از 300 mosmol/L باشد آنگاه وجود دیورز ماده محلول واضح است و جستجوی ماده یا مواد محلول مربوطه ضروری می‌باشد.

پالایش بیش از حد یک ماده محلول که به میزان ناچیزی بازجذب می‌شود، نظیر گلوکز یا مانیتول می‌تواند باعث کاهش بازجذب کلرید سدیم و آب در لوله پروگزیمال و افزایش دفع از طریق ادرار گردد. دیابت شیرین کنترل نشده همراه با گلوکزاورزی، شایع‌ترین علت دیورز ماده محلول است که منجر به کاهش حجم خون و هیپر تونیک شدن سرم می‌شود. از آنجا که غلظت سدیم ادرار کمتر از غلظت آن در خون می‌باشد، آب بیشتری نسبت به سدیم از دست می‌رود و هیپوناترمی و هیپر تونیسیتیه ایجاد می‌گردد. موارد شایع دیورز درمانزاد ماده محلول در اثر تجویز مانیتول، مصرف ماده حاجب رادیوگرافی، و تغذیه با مواد سرشار از پروتئین (از طریق گوارشی یا تزریقی) رخ می‌دهد که باعث افزایش تولید و دفع اوره می‌گردد. با شیوع کمتر، اتلاف بیش از حد سدیم ممکن است در اثر بیماریهای کیستیک کلیه یا سندرم بارتر یا طی یک فرآیند لوله‌ای - بینابینی (نظیر نکروز حاد لوله‌ای در حال بهبود) روی دهد. در این بیماریها که در اصطلاح اختلالات هدردهنده نمک^۲ نامیده می‌شوند، آسیب لوله، به‌طور مستقیم باعث اختلال بازجذب سدیم و به‌طور غیرمستقیم موجب کاهش پاسخ لوله به آلدوسترون می‌شود. معمولاً اتلاف سدیم خفیف است و برون‌ده اجباری ادرار کمتر از ۲ لیتر در روز می‌باشد؛ نکروز حاد لوله‌ای در حال بهبود و دیورز پس از انسداد، از موارد استثنا می‌باشند و ممکن است با دفع ادراری سدیم و پرادراری قابل ملاحظه‌ای همراه باشند. تولید مقدار زیادی ادرار رقیق، به‌طور معمول نمایانگر حالات پرنوشی یا دیابت بیمزه است. پرنوشی اولیه ممکن است ناشی از عادات، اختلالات روانی، ضایعات عصبی، یا مصرف داروها باشد. در پرنوشی عمدی، حجم مایع خارج

متفاوت است. ذرات اصلی تشکیل دهنده ECF شامل یون مثبت سدیم (Na^+) و آنیون‌های همراه آن یعنی Cl^- و HCO_3^- می‌باشند، در حالی که یون پتاسیم (K^+) و استرهای آلی فسفات (ATP)، فسفولیپیدها، و کراتین فسفات (اسمول‌های غالب در مایع داخل سلولی (ICF) هستند. مواد محلولی که به ECF یا ICF اختصاص دارند تعیین‌کننده «تونیسیت» یا اسمولالیتیه مؤثر فضای مربوطه هستند. مواد محلول معینی به‌ویژه اوره در نقل و انتقالات آب از خلال اکثر غشاهای سلولی مشارکت ندارند و به همین علت به عنوان اسمول‌های غیرمؤثر^۱ شناخته می‌شوند.

تعادل آب ترشح وازوپرسین، نوشیدن آب، و نقل و انتقال آب توسط کلیه‌ها در حفظ اسمولالیتیه مایعات بدن در محدوده ۲۸۰-۳۹۵ mosmoL/kg مشارکت دارند. وازوپرسین (AVP) در نورون‌های درشت سلول^۲ درون هیپوتالاموس ساخته می‌شود؛ آکسون‌های دیستال این نورون‌ها به درون هیپوفیز خلفی یا نوروهیپوفیز برآمده شده است، و از این قسمت AVP به درون گردش خون رها می‌شود. یک شبکه از نورون‌های مرکزی که به عنوان «گیرنده‌های اسمزی» عمل می‌کنند و شامل خود نورون‌های درشت سلول هستند، اسمولالیتیه خون در گردش را از طریق کانال‌های غیراختصاصی، کاتیونی حساس به کشش حس می‌کنند. کمترین افزایش یا کاهش در اسمولالیتیه در گردش به ترتیب منجر به فعال‌سازی یا مهار این نورون‌های گیرنده اسمزی می‌شوند و بدین ترتیب؛ فعال‌سازی این نورون‌ها منجر به آزادسازی AVP و تشنگی می‌شود.

هنگامی که اسمولالیتیه سیستمیک از آستانه تقریبی ۲۸۵ mOsmol/kg فراتر می‌رود، ترشح AVP تحریک می‌شود. در بالای این آستانه بین اسمولالیتیه و AVP در گردش رابطه‌ای خطی وجود دارد (شکل ۱-۶۳). مکانیسم تشنگی و در نتیجه نوشیدن آب، در اسمولالیتیه حدود ۲۸۵ mOsmol/kg فعال می‌شوند، واری این آستانه یک افزایش خطی معادل در شدت درک تشنگی که حاصل عملکرد اسمولالیتیه خون در گردش است، وجود دارد. تغییرات در حجم و فشارخون نیز تحریک‌کننده‌های مستقیم آزادسازی AVP و تشنگی محسوب می‌شوند اگرچه نمودار

ویژگی‌های تشخیص کلیدی بیماری‌های انتخابی در نمونه‌برداری از بیوپسی در تصاویر میکروسکوپ نوری، ایمونوفلئورسانس، و الکترونی نمایش داده شده‌اند. یافته‌های شایع در آزمایش کامل ادرار نیز ثبت شده‌اند.

اختلالات آب و الکترولیت

David B. Mount

آب و سدیم

توزیع مایعات بدن

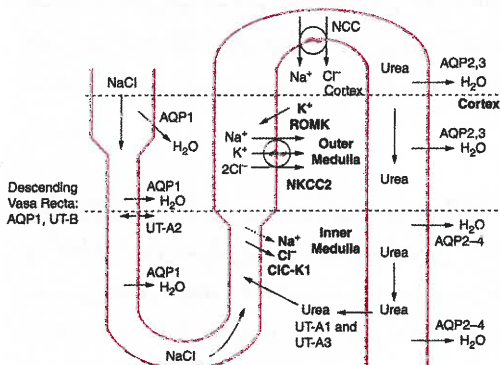
آب به عنوان فراوان‌ترین ماده تشکیل دهنده بدن، حدود ۵۰٪ وزن بدن را در خانم‌ها و ۶۰٪ آن را در آقایان تشکیل می‌دهد. کل آب بدن در دو بخش اصلی توزیع شده است: ۷۵-۵۵٪ در بخش داخل سلولی [مایع داخل سلولی (ICF)]، و ۴۵-۲۵٪ آن در خارج سلول قرار دارد [مایع خارج سلولی (ECF)]. ECF به دو بخش فضای داخل عروقی (مایع پلاسما) و خارج عروقی (بینابینی) با نسبت ۱ به ۳ تقسیم می‌گردد. حرکت مایع بین فضای داخل عروقی و فضای بینابینی از جدار مویرگ‌ها و به کمک نیروهای استارلینگ صورت می‌گیرد، این نیروها شامل فشار هیدرولیک و فشار کلویید اسموتیک مویرگی می‌باشند. برآیند فشار هیدرولیک ترامویرگی بر برآیند فشار انکوئیک، غلبه دارد و سبب حرکت پلاسما و اولترافیلتره شدن آن به فضای خارج عروقی می‌شود. بازگشت مایع به فضای داخل عروقی از طریق جریان لنفای صورت می‌گیرد.

غلظت ماده محلول یا ذرات در یک مایع اسمولالیتیه مایع نام دارد و براساس میلی‌اسمول بر کیلوگرم آب بیان می‌شود. (mosmol/kg). خروج آب به آسانی از خلال اکثر غشاهای سلولی برای رسیدن به تعادل اسموتیک (اسمولالیتیه مایع خارج سلولی = اسمولالیتیه مایع داخل سلولی) صورت می‌گیرد. لازم به ذکر است که ترکیب مواد محلول خارج و داخل سلولی به دلیل فعالیت ناقل‌های مختلف، کانال‌ها، و پمپ‌های غشایی وابسته به ATP به‌طور قابل توجهی با یکدیگر

1- Ineffective osmoles

2- Magnocellular

فعال شدن فسفریلاسیون وابسته به پروتئین کیناز A(PKA) در پروتئین‌های ناقل متعدد می‌شود. فعال شدن وابسته به AVP و PKA سیستم انتقالی CL^- ، Na^+ و K^+ در قسمت ضخیم شاخه بالارونده قوس هنله (TALH)^۱ یکی از اجزای اصلی مکانیسم جریان مخالف^۲ است (شکل ۲-۶۳). مکانیسم جریان مخالف در نهایت اسمولالیتة بینابینی در مدولای داخلی کلیه را افزایش می‌دهد و موجب جذب آب در مجرای جمع‌کننده کلیه می‌شود. در هر حال انتقال آب، نمک، و مواد محلول در قطعه‌های دیستال و پروگزیمال نفرون نیز در فرایند مکانیسم جریان مخالف مشارکت دارند (شکل ۲-۶۳). انتقال آب از خلال کانال‌های رآسی و قاعده‌ای - جانبی آبی اکوپورین - ۱ در شاخه نزولی نازک قوس هنله نیز در این فرایند نقش دارد، همچنین جذب غیرفعال Na^+-Cl^- توسط بخش نازک شاخه صعودی قوس هنله، از طریق کانال‌های کلریدی قاعده‌ای - جانبی و رآسی $CLC-K1$ و انتقال جنب سلولی Na^+ نیز در این امر دخیل هستند. انتقال کلیوی اوره نیز به نوبه خود نقش مهمی در ایجاد گرادیان

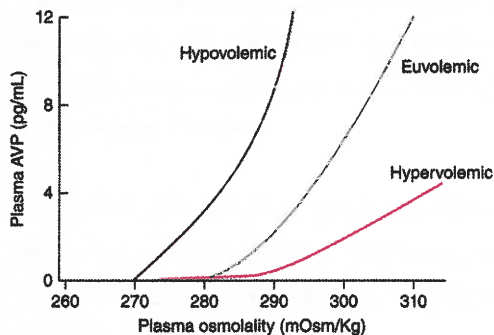


شکل ۲-۶۳. مکانیسم تغلیظ کلیوی. انتقال آب، نمک، و مواد محلول به وسیله قطعات دیستال و پروگزیمال نفرون که در مکانیسم تغلیظ ادرار مشارکت دارند، صورت می‌گیرد (جهت جزئیات بیشتر به متن مراجعه شود). شکل نشان‌دهنده موقعیت پروتئین‌های ناقل اصلی است که در این امر درگیرند؛ قوس هنله در سمت چپ و مجرای جمع‌کننده در سمت راست نشان داده شده‌اند. UT = ناقل اوره؛ AQP = اکوپورین؛ $NKCC2$ = ناقل همزمان $Na-K-2Cl$ ؛ $ROMK$ = کانال‌های K^+ مدولای خارجی؛ $CLC-K1$ = کانال کلریدی.

- 1- Thick ascending limb of the loop of henle
- 2- Countercurrent

پاسخ آنها از حساسیتی کمتر برخوردار است. عاملی که احتمالاً ارتباط مهم‌تری از لحاظ بالینی با پاتوفیزیولوژی هموستاز آب دارد حجم ECF است. حجم ECF ارتباط بین اسمولالیتة در گردش و آزادسازی AVP را به شدت تنظیم می‌کند به این ترتیب که کاهش حجم آستانه اسمزی را پایین می‌آورد و شیب منحنی پاسخ اسمزی به اسمولالیتة را افزایش می‌دهد، افزایش حجم تأثیری معکوس دارد، آستانه اسمزی را بالا می‌برد و شیب منحنی پاسخ اسمزی را کاهش می‌دهد (شکل ۱-۶۳). باید توجه داشت که نیمه عمر AVP در خون فقط ۲۰-۱۰ دقیقه است؛ بنابراین، تغییرات حجم مایع خارج سلولی و/ یا اسمولالیتة گردش خون می‌تواند به سرعت بر تعادل آب تأثیر بگذارند. علاوه بر وضعیت حجم، تعدادی از محرک‌های "غیراسمزی" نیز بر نوروهای حساس به اسمز و آزاد کردن AVP اثر تحریکی قوی دارند. این محرک‌ها عبارت‌اند از تهوع، آنژیوتانسین II داخل مغزی، سروتونین، و داروهایی متعدد.

دفع یا احتباس آب بدون الکترولیت توسط کلیه‌ها به وسیله AVP در گردش تنظیم می‌شود. AVP بر گیرنده‌های نوع V_2 در قسمت ضخیم شاخه بالارونده قوس هنله و سلول‌های اصلی مجرای جمع‌کننده (CD) اثر می‌گذارد، موجب افزایش داخل سلولی آدنوزین منوفسفات حلقوی و

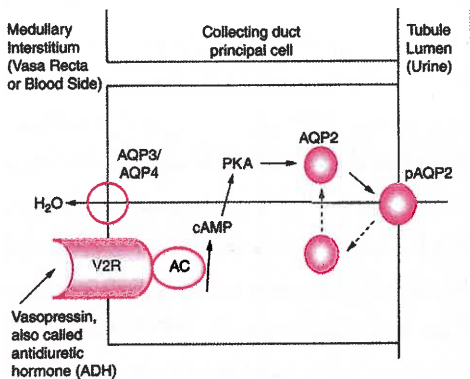


شکل ۱-۶۳. سطوح در گردش وازوپرسین (AVP) در پاسخ به تغییرات اسمولالیتة. وازوپرسین پلازما در افراد سالم با حجم طبیعی در آستانه تقریبی 285 mOsmol/kg قابل شناسایی است، در مقادیر بالاتر از این میزان یک ارتباط خطی بین اسمولالیتة و AVP در گردش وجود دارد. پاسخ وازوپرسین به اسمولالیتة به‌طور قوی با وضعیت حجمی در ارتباط است. بنابراین آستانه اسمزی در شرایط کمبود حجم اندکی پایین‌تر است، و شیب منحنی پاسخ بیشتر است؛ در مقابل افزایش حجم حساسیت سطوح AVP در گردش را به اسمولالیتة کاهش می‌دهد.

اسموتیک و توانایی دفع آب فاقد ماده محلول، در شرایط دریافت پروتئین کم و یا زیاد ایفا می‌کند (شکل ۲-۶۳).

فسفریلاسیون وابسته به PKA کانال‌های آبی آکواپورین-۲ تحت القای AVP در سلول‌های اصل، قرارگیری کانال‌های فعال آب را در داخل مجرای CD تحریک می‌کند و سبب جذب آب از خلال غشای اپیتلیالی این سلول‌ها و کاهش گرادیان اسمزی و مدولا می‌شود (شکل ۳-۶۳). در شرایط "آنتی‌دیورتیک"، با افزایش سطح AVP در گردش، کلیه آب پالایش شده توسط گلومرول‌ها را بازجذب می‌کند و بدین ترتیب تعادل اسمولالیته در دو طرف اپیتلیوم مجرای جمع‌کننده را تأمین می‌کند و منجر به دفع ادرار "غلیظ" و هیپرتونیک می‌شود (اسمولالیته ادرار تا 1200 mOsmol/kg هم می‌رسد). در نبود AVP، قرارگرفتن کانال‌های آکواپورین-۲ و جذب آب از عرض مجرای جمع‌کننده متوقف می‌شود و نتیجه آن ترشح یک ادرار هیپوتون و رقیق است (اسمولالیته تا $50-300 \text{ mOsmol/kg}$ هم پایین می‌آید). ناهنجاری‌ها در این «مسیر مشترک انتهایی» در اکثر اختلالات تعادل آب دیده می‌شود، به عنوان مثال کاهش یا فقدان قرارگیری کانال‌های فعال آب آکواپورین-۲ در درون غشای سلول‌های اصلی در بیماری دیابت بی‌مزه را می‌توان نام برد.

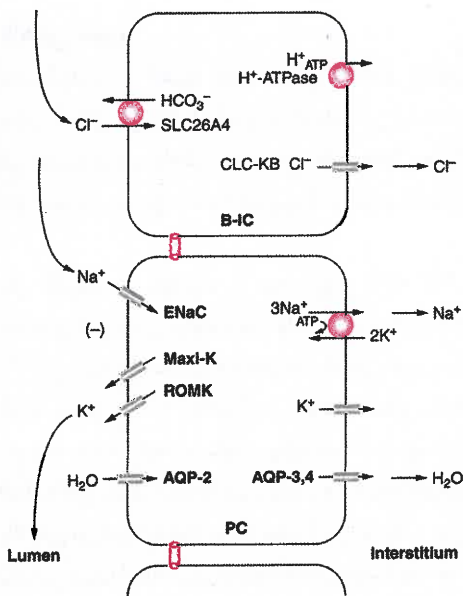
حفظ یکپارچگی جریان خون شریانی پمپ $\text{K}^+ - \text{ATPase}$ و Na^+ در غشای سلولی سدیم را فعالانه از سلول به خارج پمپ می‌کند. در نتیجه، ۹۰-۸۵ درصد یون سدیم بدن خارج سلولی است و حفظ حجم مایع خارج سلولی (ECFV) یکی از عملکردهای محتوای تام یون سدیم بدن است. حفظ یکپارچگی جریان خون و خون‌رسانی شریانی، به نوبه خود علاوه بر تعدیل مقاومت سیستمیک شریانی، توسط احتباس و دفع Na^+ در کلیه تعیین می‌شود. Na^+ در کلیه توسط گلومرول‌ها پالایش می‌گردد و سپس توسط لوله‌های کلیوی بازجذب می‌شود. کاتیون Na^+ به‌طور تبیین با آنیون کلر (Cl^-) بازجذب می‌شود؛ بنابراین تعادل کلر نیز بر حجم مایع خارج سلولی (ECFV) اثر می‌گذارد. در مقیاس کمی با فیلتراسیون گلومرولی 180 L/d و Na^+ سرم در حدود 140 mM ، کلیه تقریباً 25200 mmol/d یون سدیم پالایش می‌کند. این مقدار که به‌طور تقریبی معادل $1/5 \text{ kg}$ نمک است که حدود ۱۰ برابر فضای خارج سلولی را اشغال خواهد



شکل ۳-۶۳. وازوپرسین و تنظیم نفوذپذیری آب در مجرای جمع‌کننده کلیوی. وازوپرسین به گیرنده‌های نوع ۲ وازوپرسینی (V2R) در غشای قاعده‌ای - جانبی سلول‌های اصلی متصل می‌شود، و آدنیلیل سیکلاز (AC) را فعال می‌سازد، غلظت داخل سلولی آدنوزین مونوفوسفات حلقوی (cAMP) را افزایش می‌دهد، و سبب تحریک فعالیت پروتئین کیناز A (PKA) می‌گردد. وزیکول‌های سیتوپلاسمی حامل کانال‌های پروتئینی آبی آکواپورین-۲ (AQP)، در پاسخ به وازوپرسین در درون غشای داخل مجرای قرار می‌گیرند، و نفوذپذیری این غشاء را به آب افزایش می‌دهند. هنگامی که تحریک وازوپرسین خاتمه می‌یابد، کانال‌های آبی به وسیله یک فرآیند داخل سلولی بازیافت می‌شوند و نفوذپذیری نسبت به آب به سطح پایه پایین خود برمی‌گردد. کانال‌های آبی AQP3 و AQP4 بر روی غشاء قاعده‌ای - جانبی بیان می‌شوند و مسیر تراسلولی بازجذب آب را کامل می‌کنند. pAQP2 آکواپورین ۲ سفربله.

کرد؛ ۹۹/۶٪ از $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ پالایش شده باید بازجذب شود تا 100 mM در روز دفع شود. بدین ترتیب تغییرات جزئی در دفع $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ کلیوی موجب اثرات مهمی بر ECFV و ایجاد سندرم‌های ادم یا کاهش حجم می‌شوند.

تقریباً $\frac{2}{3}$ $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ پالایش شده، توسط مکانیسم‌های جنب سلولی و تراسلولی در لوله پروگزیمال کلیه بازجذب می‌شوند. ناقل مشترک رأسی حساس به فروسماید ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$) در TALH، ۳۰-۲۵٪ دیگر از $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ پالایش شده را بازجذب می‌کند. نفرون دیستال جنبی حساس به آلدوسترون، که لوله پیچیده دیستال (DCT)،



شکل ۴-۶۳. انتقال سدیم، آب، و پتاسیم در سلول‌های اصلی (PC) و سلول‌های β - میانجی مجاور (β -IC). جذب Na^+ از کانال سدیم اپیتلیومی حساس به آمیلورید (ENaC) یک اختلاف پتانسیل با بار منفی در داخل مجرا ایجاد می‌کند که موجب دفع K^+ از طریق کانال K^+ ترشحی راسی ROMK (کانال K^+ مدولاری خارجی کلیه) و/یا کانال BK وابسته به جریان می‌شود. انتقال Cl^- تراپیتلیومی در سلول‌های β - میانجی مجاور، از طریق تعویض راسی Cl^- - HCO_3^- و Cl^- - OH^- (تعویض‌کننده آنیون SLC26A4، که تحت ۷ عنوان پندترین نیز شناخته می‌شود) کانال‌های کلریدی قاعده‌ای - جانبی CLC انجام می‌گیرد. آب تحت تأثیر گرادیان اسمزی توسط سلول‌های اصلی و از طریق آکوپورین ۲- (AQP-2) راسی و آکوپورین ۳- و آکوپورین ۴- قاعده‌ای جانبی جذب می‌شود (شکل ۳-۶۳).

AVP در حفظ یک پارچگی گردش خون مهم است که موجب القای انقباض عروق، افزایش تون سیستم عصبی سمپاتیک، افزایش احتباس آب و Na^+ - Cl^- توسط کلیه، و تنظیم رفلکس گیرنده‌های فشاری شریانی می‌شود. اغلب این پاسخ‌ها به علت فعال‌سازی گیرنده‌های سیستمیک V_1AVP هستند، اما فعال‌شدن همزمان گیرنده‌های V_2 کلیه می‌تواند موجب احتباس آب در کلیه‌ها و هیپوناترمی گردد.

لوله ارتباطی (CNT)، و مجرای جمع‌کننده (CD) را شامل می‌شود، «تنظیم دقیق» دفع کلیوی Na^+ - Cl^- را انجام می‌دهد. ناقل مشترک راسی حساس به تیازید (NCC: Na^+ - Cl^-) ۵-۱۰ درصد Na^+ - Cl^- پالایش شده را در DCT بازجذب می‌کند. سلول‌های اصلی در CNT و لوله جمع‌کننده Na^+ را توسط کانال‌های اپی‌تلیالی الکتروژنیک Na^+ حساس به آمیلوراید (ENaC)، بازجذب می‌کنند؛ یون‌های Cl^- به‌طور عمده با مکانیسم تعویض راسی Cl^- در سلول‌های مجاور میانجی (intercalated) بازجذب می‌شوند (تعویض Cl^- - OH^- و Cl^- - HCO_3^- توسط تعویض‌کننده آنیونی SLC26A4) (شکل ۴-۶۳).

بازجذب Na^+ - Cl^- پالایش شده در لوله‌های کلیه توسط هورمون‌های متعدد پاراکرین و خونی و نیز فعالیت اعصاب کلیه تنظیم می‌شود. آنژیوتانسین II بازجذب پروگزیمال Na^+ - Cl^- را فعال می‌کند، گیرنده‌های آدرنژیک نیز تحت تأثیر اعصاب سمپاتیک کلیه همین اثر را دارند. در مقابل، دوپامین تولید شده به صورت موضعی اثری ناتریوریتیک دارد. آلدوسترون به‌طور عمده بازجذب Na^+ - Cl^- را در نفرون دیستال حساس به آلدوسترون فعال می‌کند. به‌طور ویژه، آلدوسترون کانال ENaC را در سلول‌های اصلی فعال می‌کند که نتیجه آن جذب Na^+ و تحریک دفع K^+ است (شکل ۴-۶۳). یک پارچگی گردش خون برای خون‌رسانی و کارکرد ارگان‌های حیاتی بدن ضروری است. «پرشده‌گی ناکافی» جریان در گردش شریانی توسط گیرنده‌های فشار در بطن‌ها و عروق احساس می‌شود و موجب فعال شدن واکنشی عصبی - هورمونی می‌گردد (افزایش تون سمپاتیک، فعال‌شدن محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون، و افزایش AVP در گردش) که به‌صورت هم افزا بازجذب Na^+ - Cl^- کلیوی، مقاومت عروقی، و بازجذب آب در کلیه را افزایش می‌دهند. این حالت همچنین در صورت کاهش برون‌ده قلب، همان‌طور که در حالات کاهش حجم، نارسایی قلبی همراه با کاهش برون‌ده، کاهش فشار انکوتیک، و/یا افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها مشاهده می‌شود، رخ می‌دهد. به‌طور جایگزین گشادی بیش از حد شریانی منجر به پرشده‌گی ناکافی نسبی شریانی می‌شود، و سبب فعال شدن واکنش عصبی - هورمونی در جهت حفظ خون‌رسانی بافتی می‌گردد. این پاسخ‌های فیزیولوژیک نقشی مهم در بسیاری از اختلالات مطرح شده در این فصل ایفاء می‌کنند. به‌ویژه دانستن عملکردهای

کاهش حجم

سبب‌شناسی

کمبود حجم حقیقی، یا کاهش حجم به حالتی اطلاق می‌شود که آب و نمک همزمان با هم دفع می‌شوند و موجب کاهش حجم مایع خارج سلولی می‌گردند. دفع آب و نمک می‌تواند منشاء کلیوی و یا غیرکلیوی داشته باشد.

علل کلیوی. دفع بیش از حد ادراری Na^+-Cl^- و آب تظاهری از چندین موقعیت می‌تواند باشد. میزان بالای بار پالایش شده مواد محلول درون‌زاد، مثل گلوکز و اوره، می‌تواند بازجذب لوله‌ای Na^+-Cl^- و آب، را مختل کند و منجر به دیورز اسموتیک گردد. مانیتول برونزاد که اغلب جهت کاهش فشار داخل مغزی تجویز می‌شود، به وسیله گلومرول‌ها پالایش می‌شود اما لوله پروگزیمال آن را بازجذب نمی‌کند، بنابراین سبب ایجاد دیورز اسموتیک می‌شود. دیورتیک‌های دارویی به‌طور اختصاصی بازجذب Na^+-Cl^- را در جایگاه‌های خاصی در طول نفرون مختل می‌کنند و منجر به افزایش دفع Na^+-Cl^- در ادرار می‌گردند. ناتریورز گاهی عارضه دارویی بعضی داروها است. به عنوان مثال، استازولامید می‌تواند با مهار آنزیم کربنیک آنهیدراز؛ جذب Na^+-Cl^- را در لوله پروگزیمال مهار نماید، داروهای دیگری همچون آنتی‌بیوتیک‌های پنتامیدین و تری‌متوپریم بازجذب Na^+ از طریق کانال‌های حساس به آمیلوراید $ENaC$ در لوله دیستال را مهار می‌کنند، که سبب دفع ادراری Na^+-Cl^- می‌گردد. نقایص ارثی در پروتئین‌های انتقالی کلیه نیز با کاهش بازجذب Na^+-Cl^- و / یا آب پالایش شده همراه‌اند. از سوی دیگر، کمبود مینرالوکورتیکوئید، مقاومت به مینرالوکورتیکوئید، یا مهار گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید (MLR) می‌تواند بازجذب Na^+-Cl^- را توسط نفرون‌های دیستال حساس به آلدوسترون، کاهش دهد. در نهایت، آسیب لوله‌ای بینابینی که در نفریت بینابینی، آسیب حاد لوله‌ای، یا اروپاتی انسدادی رخ می‌دهد، می‌تواند جذب لوله‌ای دیستال Na^+-Cl^- و / یا آب را کاهش دهد.

دفع بیش از حد آب آزاد نیز، [به معنی آب فاقد الکترولیت‌ها] می‌تواند منجر به کاهش حجم گردد. به هر حال تأثیر این حالت روی حجم مایع خارج سلولی به‌طور معمول کمتر مورد توجه است زیرا دوسوم آن از حجم داخل سلولی از دست می‌رود. دفع کلیوی بیش از حد آب در حالاتی که سطح AVP در گردش کاهش یافته یا مقاومت کلیوی به

AVP وجود دارد، دیده شده است (به ترتیب دیابت بی‌مزه مرکزی و نفروژنیک).

علل خارج کلیوی. علل غیرکلیوی کمبود حجم شامل دفع مایعات از دستگاه گوارشی، پوست، و از طریق دستگاه تنفسی است. تجمع مایعات در داخل فضاها، اختصاصی بافتی، به‌طور تیپیک در فضای بینابینی، صفاقی، یا داخل دستگاه گوارش نیز می‌تواند سبب کاهش حجم شود.

روزانه حدود ۹ لیتر مایع وارد دستگاه گوارش می‌شود، ۲ لیتر از طریق نوشیدن و ۷ لیتر از طریق ترشح؛ تقریباً ۹۸٪ این مقدار جذب می‌گردد به‌طوریکه میزان دفع روزانه آب از طریق مدفوع تنها ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌لیتر می‌باشد. اشکال در بازجذب گوارشی یا افزایش ترشح مایعات می‌تواند منجر به کمبود حجم شود. از آنجایی که ترشحات معده pH پایینی دارند (غلظت بالای یون H^+)، و ترشحات صفراوی، پانکراسی، و روده قلیایی می‌باشند (غلظت بالای HCO_3^-)، در نتیجه استفراغ و اسهال اغلب به ترتیب با الکالوز متابولیک و اسیدوز متابولیک همراه هستند.

تبخیر آب از طریق پوست و سیستم تنفسی ("دفع غیرمحسوس") منشاء اصلی دفع آب آزاد عاری از مواد محلول می‌باشد. این مقدار معادل ۵۰۰-۶۵۰ mL/d در افراد بزرگسال سالم می‌باشد. این میزان دفع از راه تبخیر در شرایط بیماری تب‌دار یا قرار گرفتن در معرض گرما می‌تواند افزایش یابد. هیپرونتیلیسیون به‌ویژه در آن دسته از بیماران که تحت تهویه مکانیکی قرار دارند می‌تواند سبب افزایش دفع نامحسوس از طریق دستگاه تنفس گردد؛ رطوبت هوای استنشاقی یک فاکتور تعیین‌کننده دیگر محسوب می‌شود. به علاوه، افزایش فعالیت بدنی و / یا دمای محیط با مکانیسم تعریق، منجر به افزایش دفع نامحسوس مایعی می‌گردد که نسبت به پلاسماهیپوتون است. بنابراین تعریق شدید بدون جایگزینی کافی آب و Na^+-Cl^- می‌تواند منجر به کاهش حجم و افزایش تونیسیته گردد. در مقابل جایگزینی این میزان دفع نامحسوس با آب آزاد فراوان بدون جایگزینی کافی الکترولیت‌ها ممکن است به هیپوناترمی همراه با کاهش حجم منجر شود.

تجمع بیش از حد مایع در فضای بینابینی و / یا فضای صفاقی همچنین می‌تواند سبب کمبود حجم داخل عروقی شود. افزایش نفوذپذیری عروقی و / یا کاهش فشار انکوتیک (هیپوآلبومینمی) منجر به تغییر نیروهای استارلینگ و سپس

می‌دهد. در شوک ناشی از کمبود حجم، آزمایشات کار کبد و شاخص‌های زیستی قلبی می‌توانند به ترتیب شواهدی به نفع ایسکمی کبدی و قلبی را نشان دهند. آزمایشات معمول و/ یا آزمایشات گازهای خونی می‌توانند نشانگر اختلالات اسید - باز باشند. به عنوان مثال، دفع بی‌کربنات در بیماری‌های اسهالی یک علت بسیار شایع اسیدوز متابولیک است؛ از طرفی بیماران دچار شوک ناشی از کاهش حجم شدید ممکن است دچار اسیدوز لاکتیک همراه با شکاف آنیونی بالا شوند.

پاسخ عصبی هورمونی به کاهش حجم سبب افزایش بازجذب Na^+ و آب در لوله‌های کلیه می‌گردد. بنابراین، در علل غیرکلیوی کاهش حجم، غلظت Na^+ ادرار به‌طور تئوریک کمتر از 20mM و اسمولالیتیه ادرار بیشتر از 450mOsmol/kg است. کاهش همزمان GFR و تحویل Na^+ به لوله دیستال می‌تواند منجر به نقص در دفع کلیوی پتاسیم گردد، که با افزایش سطح پلاسمایی K^+ همراه است. قابل توجه است که در بیماران مبتلا به کاهش حجم و آلکالوز هیپوکلرمیک ناشی از استفراغ، اسهال، یا مصرف دیورتیک، به‌طور تئوریک غلظت Na^+ ادرار بیش از 20mM و pH ادرار بیش از 7 می‌باشد که به دلیل افزایش پالایش HCO_3^- است؛ در این شرایط غلظت یون Cl^- ادرار شاخص قابل اعتمادتری از وضعیت حجمی بیمار است، سطح ادراری کمتر از 25mM نشان‌دهنده کمبود حجم است. غلظت ادراری یون Na^+ در بیماران با علل کلیوی کاهش حجم، مانند نکرور حاد لوله‌ای اغلب بیشتر از 20mM می‌باشد؛ به طرز مشابهی ادرار در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه به‌طور نامتناسبی رقیق است.

کاهش حجم

درمان

اهداف درمانی در کاهش حجم بازگرداندن وضعیت حجمی طبیعی و جایگزینی مایعات در حال دفع است. کاهش حجم خفیف را معمولاً می‌توان با آب‌رسانی خوراکی و مصرف یک رژیم نگهدارنده طبیعی درمان کرد. موارد شدیدتر کاهش حجم نیاز به مایع درمانی وریدی، با انتخاب یک محلول مناسب با پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای، دارند. محلول «نرمال سالین» ایزوتونیک ($0.9\%\text{NaCl}$ 154mMNa^+)

افزایش بیش از حد مایع خارج سلولی در "فضای سوم" می‌شود. این حالت در سندرم سپسیس، سوختگی‌ها، پانکراتیت، هیپوآلبومینمی تغذیه‌ای، و پریتونیت اتفاق می‌افتد. کاهش حجم توزیعی می‌تواند در نتیجه تجمع مایع در فضاهای خاصی همچون داخل مجرای روده در موارد انسداد دستگاه گوارش یا ایلئوس روی دهد. کمبود حجم همچنین می‌تواند پس از خونریزی خارجی یا خونریزی قابل توجه به درون یک فضای قابل اتساع، به عنوان مثال، فضای خلف صفاقی روی دهد.

ارزیابی تشخیصی یک شرح حال دقیق معمولاً قادر است عامل سبب‌شناختی کاهش حجم را مشخص نماید. علائم کاهش حجم غیراختصاصی‌اند و شامل خستگی، ضعف، تشنگی، و سرگیجه وضعیتی می‌باشند؛ علائم شدیدتر و نشانه‌ها شامل الیگوری، سیانوز، درد شکم و قفسه سینه، و گیجی یا اختلال هوشیاری است. همراهی اختلالات الکترولیتی ممکن است سبب به وجود آمدن علائم دیگری مانند ضعف عضلانی در بیماران مبتلا به هیپوکالمی شود. در بالغین، کاهش خاصیت ارتجاعی پوست و خشکی غشای مخاطی دهان نشانه‌های مناسبی از کاهش حجم خارج سلولی به شمار نمی‌آیند؛ نشانه‌های قابل اعتمادتر کاهش حجم عبارت‌اند از: کاهش فشار ورید جوگولار (JVP)، تاکی‌کاردی وضعیتی (افزایش بیش از $20-15$ ضربان در دقیقه در حالت ایستاده)، و کاهش فشارخون وضعیتی (کاهش بیشتر از $20-10\text{mmHg}$ فشارخون در وضعیت ایستاده). دفع شدیدتر مایعات منجر به شوک ناشی از کاهش حجم، به همراه افت فشارخون، تاکی‌کاردی، انقباض عروق محیطی، و کاهش خون‌رسانی محیطی می‌گردد؛ این بیماران ممکن است سیانوز محیطی، انتهای‌های سرد، الیگوری، و تغییر وضعیت ذهنی را بروز دهند.

آزمایشات روتین ممکن است نشان‌دهنده افزایش نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین باشد، که نشان‌دهنده کاهش در GFR است. کراتینین معیار وابسته‌تری به GFR می‌باشد، زیرا افزایش سطوح BUN در خون ممکن است در نتیجه افزایش بازجذب آن از لوله‌ها (در "از تمی پیش کلیوی") نیز دیده شود، افزایش تولید اوره در وضعیت کاتابولیک، تغذیه بیش از حد، یا خونریزی از دستگاه گوارش و/ یا کاهش تولید اوره در موارد کاهش دریافت پروتئین رخ

فرد نیست؛ این مطلب باید در رویکرد تشخیصی و درمانی بیمار مدنظر قرار گیرد.

هیپوناترمی

هیپوناترمی، که به صورت غلظت Na^+ پلاسما کمتر از 135mM تعریف می‌شود، اختلال بسیار شایعی است، و حداکثر در ۲۲٪ بیماران بستری در بیمارستان رخ می‌دهد. این اختلال تقریباً همیشه در نتیجه افزایش AVP در گردش و/یا افزایش حساسیت کلیوی به AVP، به همراه مصرف آب آزاد رخ می‌دهد؛ یک استثناء قابل توجه در این مورد هیپوناترمی ناشی از مصرف مواد رقیق است. (قسمت زیر را ببینید). پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای پاسخ اغراق آمیز یا "نامتناسب" AVP در بیماران مختلف مبتلا به هیپوناترمی براساس عملکرد ECFV در آنها متفاوت است. بنابراین هیپوناترمی از نظر تشخیصی براساس شرح حال بالینی و وضعیت حجمی به ۳ زیر گروه تقسیم می‌شود که عبارت‌اند از: هیپوناترمی همراه با «کاهش حجم»، همراه با «حجم طبیعی»، و با «حجم افزایش یافته» (شکل ۵-۶۳).

هایپوناترمی همراه با کاهش حجم کاهش حجم سبب فعالیت بارز در سیستم عصبی هورمونی می‌گردد، که با افزایش سطوح AVP در گردش همراه است. افزایش در سطوح AVP در گردش سبب کمک به حفظ فشارخون از طریق گیرنده‌های عروقی و گیرنده‌های فشاری V_{1A} و افزایش بازجذب آب از طریق گیرنده‌های کلیوی V_2 می‌شود. فعال سازی گیرنده‌های V_2 به همراه افزایش دریافت آب آزاد می‌تواند سبب ایجاد هیپوناترمی گردد. علل غیرکلیوی هیپوناترمی همراه با کاهش حجم شامل دفع گوارشی (استفراغ، اسهال، درناژ لوله‌ای) و دفع نامحسوس Na^+-Cl^- و آب (تعریق و سوختگی) در غیاب جایگزینی کافی از طریق خوراکی می‌باشد؛ در این موارد به طور تیبیک غلظت Na^+ ادرار کمتر از 20mM می‌باشد. لازم به توجه است که این بیماران ممکن است از لحاظ بالینی به عنوان افراد دارای حجم طبیعی قلمداد شوند، که در این حالت تنها غلظت کاهش یافته Na^+ در ادرار، نشان دهنده علت هیپوناترمی در آنها است. به علاوه یک غلظت Na^+ ادراری کمتر از 20mM

مناسب ترین مایع احیاکننده برای بیماران دارای سدیم طبیعی یا کاهش یافته همراه با کمبود حجم شدید می‌باشد؛ محلول‌های کلوتیدی مثل آلبومین داخل وریدی برای جایگزینی در این موارد برتری اثبات شده‌ای ندارند. بیماران با غلظت سدیم بالا باید یک محلول هیپوتون در یافت کنند: دکستروز ۵٪ در حالتی که فقط آب از دست رفته باشد (مثل موارد دیابت بی‌مزه) یا سالین هیپوتونیک ($\frac{1}{4}$ یا $\frac{1}{2}$ نرمال سالین) در مواردی که دفع آب و Na^+-Cl^- به طور همزمان وجود دارد مناسب هستند. بیماران دچار دفع بیکربنات و اسیدوز متابولیک، که به طور شایعی در اسهال دیده می‌شود، باید بیکربنات وریدی را به صورت یک محلول ایزوتونیک (150mEq/L میلی‌اکی‌والان $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ در دکستروز ۵٪) یا یک محلول هیپوتونیک تر از بیکربنات در دکستروز یا سالین رقیق دریافت نمایند. در بیمارانی که با خونریزی شدید یا کم‌خونی مراجعه می‌کنند لازم است تزریق گویچه قرمز انجام شود ولی هما توکریکیت نباید به بیشتر از ۳۵٪ افزایش یابد.

اختلالات سدیم

اختلالات غلظت Na^+ سرم در اثر ناهنجاری‌های هموستاز آب ایجاد می‌شود و منجر به تغییراتی در نسبت تقریبی Na^+ به آب بدن می‌گردد. دریافت آب و سطح AVP در گردش دو عامل کلیدی در حفظ اسمولالیتیه سرم هستند؛ نقص در هر یک از این دو عامل یا هر دوی آنها منجر به اکثر موارد هیپوناترمی و هیپرناترمی می‌گردد. در مقابل، هر نوع ناهنجاری در هموستاز سدیم به نوبه خود منجر به وضعیت کمبود یا اضافه بار محتوای تام Na^+-Cl^- در بدن می‌گردد که نشان دهنده کلیدی وضعیت حجم مایع خارج سلولی و یکپارچگی حجم در گردش است. نکته قابل توجه اینکه، وضعیت حجمی بدن نیز تعیین کننده میزان آزادسازی AVP از هیپوفیز خلفی می‌باشد بدین صورت که کمبود حجم در هر سطحی از اسمولالیتیه سرم با سطوح افزایش یافته‌ای از هورمون در گردش همراه است. به شکل مشابهی در موارد پرشدگی ناکافی شریانی که با افزایش حجم مایعات بدن همراهی دارند، مثل، نارسایی قلبی و سیروز، فعال شدن عصبی هورمونی با سطح افزایش یافته AVP همراه است که منجر به احتباس آب و هیپوناترمی می‌گردد. بنابراین، یک تفکر کلیدی در خصوص اختلالات سدیم این است که غلظت مطلق Na^+ پلاسما در یک فرد بیانگر وضعیت حجمی آن

نادر هیپوناترمی همراه با کاهش حجم است، که شامل هیپوناترمی همراه با کاهش حجم بالینی و ناتریورز نامتناسب، در همراهی با یک بیماری داخل جمجمه‌ای می‌باشد. اختلالات مغزی همراه شامل خونریزی ساب‌آراکنوئید، آسیب مغزی ناشی از تروما، کرانیوتومی، انسفالیت، و مننژیت می‌باشند. تمایز این مشکل از سندرم شایع تر ترشح نامتناسب آنتی‌دیورز، حیاتی است، زیرا دفع نمک مغزی به‌طور تیپیک به جایگزینی $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ پاسخ می‌دهد.

هیپوناترمی همراه با ازدیاد حجم بیماران که با هیپوناترمی همراه با ازدیاد حجم مراجعه می‌کنند در میزان $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ تام بدن افزایش نشان می‌دهند که با افزایش به نسبت بیشتری در حجم آب تام بدن همراه است و منجر به کاهش غلظت Na^+ پلاسما می‌گردد. همانند هیپوناترمی همراه با کاهش حجم، اختلالات به وجودآورنده را می‌توان با بررسی اثر آنها بر غلظت یون سدیم ادرار از یکدیگر مجزا نمود، موارد نارسایی حاد یا مزمن کلیه هر یک به تنهایی غلظت یون سدیم ادرار را بالا می‌برند (شکل ۵-۶۳). پاتوفیزیولوژی هیپوناترمی در اختلالات نگه‌دارنده سدیم همراه با ادم [نارسایی احتقانی قلب (CHF)، سیروز، و سندرم نفروتیک] مشابه هیپوناترمی همراه با کاهش حجم است تنها تفاوت موجود این است که فشار پرشدگی شریانی و یکپارچگی گردش خون به سبب بعضی عوامل سبب‌شناختی خاص (مثل اختلالات عملکرد قلبی در CHF، اتساع عروق محیطی در بیماری سیروز) کاهش یافته است. غلظت یون سدیم ادرار به‌طور تیپیک بسیار پایین است، (کمتر از 10 mM)، حتی بعد از مایع درمانی با نرمال سالین؛ این حالت نگه‌دارنده یون سدیم در صورت درمان با دیورتیک می‌تواند مخفی بماند. درجه هیپوناترمی یک معیار غیرمستقیم از همراهی فعال شدن عصبی هورمونی است و یک نشانگر مهم پیش‌آگهی در هیپوناترمی همراه با افزایش حجم است.

هیپوناترمی با حجم طبیعی هیپوناترمی با حجم طبیعی می‌تواند در هیپوتیروئیدی متوسط تا شدید اتفاق بیافتد، و

در غیاب یک عامل برای هیپوناترمی همراه با حجم افزایش یافته^۱، پیشگویی‌کننده افزایش سریع در غلظت Na^+ پلاسما در پاسخ به نرمال سالین وریدی است؛ درمان با سالین در این موارد سبب القاء دفع آب به علت افت شدید سطح AVP در گردش می‌شود.

علل کلیوی هیپوناترمی همراه با کاهش حجم^۲ سبب دفع نامتناسب $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ در ادرار می‌شوند، که به از دست‌دادن حجم و افزایش AVP در گردش منجر می‌شود؛ غلظت Na^+ ادرار در این موارد به‌طور تیپیک بیشتر از 20 mM می‌باشد (شکل ۵-۶۳). کمبود سطوح آلدوسترون در گردش و/یا اثر آن بر کلیه‌ها در نارسایی اولیه آدرنال و سایر موارد هیپوآلدوسترونیسم می‌تواند سبب هیپوناترمی شود؛ هیپرکالمی و هیپوناترمی در یک فرد با فشارخون پایین و/یا دچار کاهش حجم همراه با غلظت بالای Na^+ ادرار (بسیار بیش از 20 mM) به شدت مطرح‌کننده این تشخیص است. نفروپاتی‌های از دست‌دهنده نمک^۳ می‌توانند در صورت کاهش دریافت سدیم منجر به هیپوناترمی شوند که به دلیل اختلال عملکرد لوله‌های کلیه می‌باشد؛ علل تیپیک این وضعیت شامل نفروپاتی ناشی از برگشت ادرار^۴، نفروپاتی‌های بینابینی، اروپاتی بعد از انسداد، بیماری کیستیک مدولا، و مرحله بهبودی نکرز حاد لوله‌ای می‌باشد. دیورتیک‌های تiazیدی با چندروش سبب ایجاد هیپوناترمی می‌گردند، که شامل پرنوشی و کمبود حجم القاء شده توسط دیورتیک می‌باشد. نکته مهم اینکه تiazیدها مکانیسم تغلیظ ادرار توسط کلیه‌ها را مهار نمی‌کنند در نتیجه AVP در گردش حداکثر تأثیر خود را در احتباس آب توسط کلیه اعمال می‌کند. در مقابل، دیورتیک‌های مؤثر بر قوس، که همراهی کمتری با هیپوناترمی دارند، جذب $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ و K^+ توسط TALH را مهار می‌کنند، و مکانیسم جریان مخالف را کُند می‌کنند و توانایی تغلیظ ادرار را کاهش می‌دهند. افزایش دفع یک ماده محلول فعال از لحاظ اسموتیک، که غیرقابل جذب است و یا جذب اندکی دارد، می‌تواند منجر به کاهش حجم و هیپوناترمی نیز گردد؛ علل مهم شامل گلیکوزوری، کتونوری، (به عنوان مثال، در گرسنگی طولانی، یا در کتواسیدوز دیابتی و الکلی)، و بی‌کربنات اوری (مثال: اسیدوز لوله‌ای کلیوی یا الکالوز متابولیک که بیکربناتوری همراه آن منجر به دفع Na^+ می‌گردد) می‌باشند.

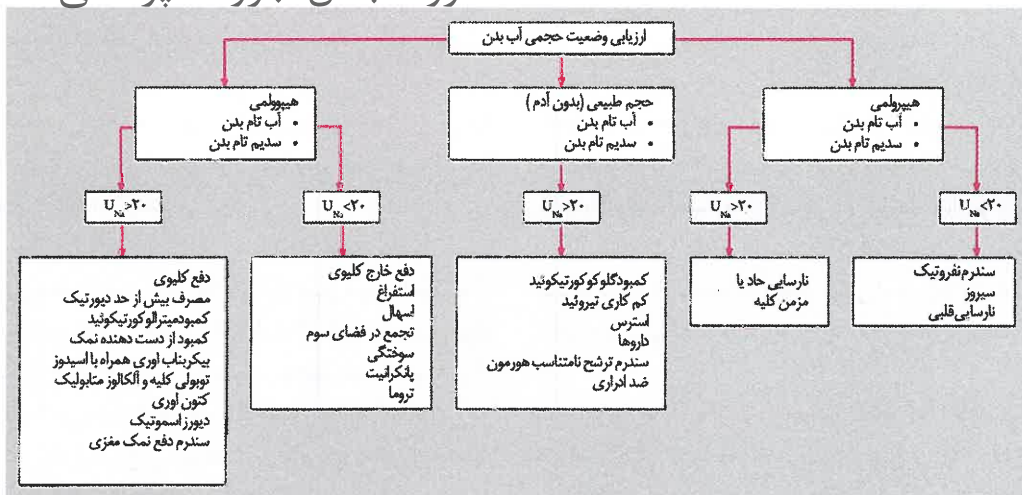
بالاخره، "سندرم مغزی از دست‌دهنده نمک" یک علت

1- Hypervolemic hyponatremia

2- Hypovolemic hyponatremia

3- Salt-losing nephropathy

4- Reflux nephropathy



شکل ۵-۶۳. رویکرد تشخیصی به هیپوناترمی

گردش وجود ندارد. سایر بیماران قادر به سرکوب ترشح AVP در اسمولالیت‌های پایین تر سرم نیستند، اما منحنی پاسخ به شرایط هیپراسمولار در آنها طبیعی می‌ماند؛ در سایر بیماران "نقطه تنظیم وضعیت اسمزی" در سطح آستانه اسمولالیت‌های پایین تری تنظیم شده و منحنی پاسخ اسمزی به سمت چپ منحرف شده است. در نهایت گروه چهارم بیمارانی هستند که در اصل سطح AVP در گردش آنها قابل شناسایی نیست، که پیشنهادکننده این مطلب است که در این گروه یا عملکرد کلیه در زمینه جذب آب افزایش یافته و یا یک ماده ضدادرار که متمايز از AVP است در گردش خون وجود دارد. جهش‌های کسب‌کننده عملکرد در یک جایگاه باقی‌مانده منفرد خاص از گیرنده V_2 وازوپرسین در بعضی از این بیماران دیده شده است که منجر به فعال‌سازی ساختاری گیرنده در غیاب AVP و SIAD "نفروژنیک" می‌گردد.

در حقیقت در بیماران SIAD حجم طبیعی نیست بلکه از لحاظ حجمی به صورت تحت بالینی در جاتی از ازدیاد حجم دارند که به دلیل احتباس آب و Cl^- Na^+ ناشی از AVP است. "مکانیسم‌های گریز AVP" به هنگام افزایش مداوم AVP برانگیخته می‌شوند تا انتقال به لوله دیستال کلیوی را محدود کنند و یک وضعیت ثابت همراه با افزایش نسبی خفیف حجم را حفظ کنند. اسیداوریک سرم در بیماران مبتلا به SIAD اغلب پایین است (کمتر از 4mg/dL)، که در نتیجه

بعد از اصلاح وضعیت هیپوتیروئید، برطرف می‌شود. هیپوناترمی شدید گاهی اوقات نیز می‌تواند به عنوان عارضه نارسایی ثانویه آدرنال ناشی از بیماری‌های هیپوفیز مطرح شود؛ در حالی که در موارد نارسایی اولیه آدرنال کمبود آلدوسترون در گردش منجر به هیپوناترمی همراه با کاهش حجم می‌گردد؛ اما در نارسایی ثانویه آدرنال که کمبود گلوکوکورتیکوئیدها غالب است، هیپوناترمی با حجم طبیعی رخ می‌دهد. گلوکوکورتیکوئیدها بر آزادسازی AVP از هیپوفیز خلفی فیدبک منفی دارند بنابراین جایگزینی هیدروکورتیزون در این بیماران پاسخ AVP به تغییرات اسمولالیت را به سرعت به حالت طبیعی برمی‌گرداند و منجر به کاهش سطح AVP در گردش می‌شود.

سندرم آنتی دیورز نامتناسب (SIAD) شایع‌ترین علت هیپوناترمی با حجم طبیعی است (جدول ۱-۶۳). ایجاد هیپوناترمی در SIAD نیازمند دریافت مداوم آب آزاد، در شرایطی است که اسمولالیت سرم از حد آستانه معمول جهت ایجاد تشنگی پایین تر است؛ همان‌طور که مورد انتظار است در بیماران مبتلا به SIAD آستانه اسموتیک، شیب منحنی و منحنی‌های پاسخ اسمزی جهت احساس تشنگی به سمت پایین منحرف می‌شود. صرف‌نظر از اغلب علل زمینه‌ای تاکنون ۴ الگوی متمایز از ترشح AVP در بیماران مبتلا به SIAD شناخته شده‌اند. ترشح نامنظم و تنظیم نشده AVP در قریب به ۱۰٪ موارد بیماری دیده می‌شود، که در آن هیچ ارتباط واضحی بین اسمولالیت سرم و سطوح AVP در

جلد ۱-۶۳ علل سندرم آنتی دیورز نامتناسب (SIAD)				جدول ۱-۶۳
بیماری بدخیم	اختلالات سیستم اعصاب مرکزی	اختلالات ریوی	داروها	سایر علل
کارسینوم ریه	عفونت انسفالیت	عفونت‌ها پنومونی باکتریال	داروهای تحریک‌کننده ترشح AVP یا افزایش دهنده عمل آن	ارثی (جهش‌های کسب‌کننده عملکرد در گیرنده وازوپرسین V ₂)
سرطان سلول کوچک	مننژیت آبسه مغزی	پنومونی ویروسی آبسه ریوی	کلربروامید SSRIs	ایدیوپاتیک گذرا
مزوتلیوما اوروفارنکس	تپ منقوط کوه‌های راکی	سل	ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای	ورزش استقامتی
دستگاه گوارش	ایدز خونریزی و توده‌ها	آسپرژیلوزیس	کلوپیربات	بیهوشی عمومی
مده	هماتوم ساب‌دورال	آسم	کاربامازپین	تهوع
دژودنوم	خونریزی ساب‌آرکنوئید	نارسایی تنفسی در همراهی	وینکریستین	درد
پانکراس	حوادث عروقی	تهویه با فشار مثبت	نیکو تین	استرس
دستگاه ادراری - تناسلی	مغزی		نارکوتیک‌ها	
حالب	تومور مغز		داروهای ضدجنون	
منانه	ضربه به سر		ایفوسفامید	
پروستات	هیدروسفالی		سیکلوفسفامید	
اندومتر	ترمپوز سینوس		داروهای ضدالتهابی	
تیموم اندوکراین	کاورنوس		غیراستروئیدی	
لنفوم	غیره		(اکستانزی) MDMA	
سارکوم	مولتیل		آنالوگ‌های AVP	
سارکوم یوئینگ	اسکلروزیس		دسموپرسین	
	سندرم گیلن باره		اکسی توسین	
	سندرم شای-دراگر		وازوپرسین	
	دلیریوم ترمنس			
	پورفیری حاد			
	متناوب			

AVP، وازوپرسین؛ MDMA، ۳،۴ متیلن دی‌اکسی‌مت‌آمفتامین (اکتازی)؛ SSRI، مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین

بیماری دارند. SIAD همچنین به عنوان یک عارضه شایع بعضی داروهای خاص مطرح است، بیشترین داروی مطرح شده مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین هستند (SSRI). سایر داروها می‌توانند تأثیر کلیوی AVP را بدون اعمال اثرات مستقیم بر سطح AVP در گردش، تقویت نمایند (جدول (۱-۶۳)).

کاهش دریافت ماده محلول و هیپوناترمی هیپوناترمی گاهی اوقات می‌تواند در بیماران با دریافت بسیار کم ماده محلول رژیم غذایی دیده شود. به‌طور کلاسیک این حالت در افراد الکلیک که به‌طور انحصاری از آبجو به عنوان تغذیه

مهار انتقال مواد به لوله‌های نزدیک کلیه به علت افزایش انتقال $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ و آب به لوله‌های دور می‌باشد. در مقابل غلظت اسیداوریک در بیماران مبتلا به هیپوناترمی همراه با کاهش حجم اغلب به دلیل فعال‌سازی مشترک انتقال $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ و اورات در لوله‌های نزدیک، بالا است.

علل شایع SIAD شامل بیماری‌های ریوی (نظیر پنومونی، سل، تجمع مایع جنبی) و بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی است (تومورها، خونریزی ساب‌آرکنوئید، مننژیت). SIAD همچنین در بدخیمی‌ها، و بیش از همه در کارسینوم سلول کوچک ریه دیده می‌شود (۷۵٪ موارد SIAD همراه با بدخیمی)؛ حدود ۱۰٪ بیماران مبتلا به این تومور غلظت یون سدیم پلاسمای کمتر از 130 mM در هنگام بروز

مغزی رخ می‌دهد. علائم اولیه می‌توانند شامل تهوع، سردرد، و استفراغ باشند. به هر حال ممکن است عوارض شدیدی به سرعت اتفاق بیفتد که شامل حمله تشنج، فتق ساقه مغز، کما و مرگ است. یک عارضه کلیدی هیپوناترمی حاد نارسایی تنفسی در حضور CO_2 طبیعی^۲ یا بالا^۳ است؛ هیپوکسی همراه می‌تواند آسیب عصبی را تشدید نماید. نارسایی تنفسی با غلظت CO_2 طبیعی در این حالت به‌طور تیبیک به دلیل ادم ریه با علت غیر قلبی و با "منشاء عصبی"^۴ است، و فشار گوه‌ای مویرگ‌های ریوی در این حالت طبیعی است.

هیپوناترمی حاد علامت‌دار یک اورژانس پزشکی است که در بعضی حالات خاص اتفاق می‌افتد (جدول ۲-۶۳). در زنان به خصوص در سنین قبل از یائسگی، ایجاد انسفالوپاتی و آسیب ماندگار عصبی محتمل‌تر از مردان است. هیپوناترمی حاد اغلب یک بخش درمان‌زاد دارد، به عنوان مثال، بیماری که متعاقب عمل جراحی که غلظت AVP در گردش بالا است مایعات وریدی با رقت پایین دریافت می‌کند. هیپوناترمی همراه با ورزش، یک وضعیت بالینی مهم است که در دونده‌های ماراتن و سایر ورزش‌های استقامتی رخ می‌دهد و به طرز مشابهی به دلیل افزایش "غیراسموتیک" AVP در گردش و دریافت بیش از حد آب آزاد اتفاق می‌افتد. مصرف تفریحی داروهای اکستازی و Molly که یک بخش فعال مشترک دارند (MDMA^۵ و ۴ متیلن دی‌اکسی مت‌آمفتامین) سبب القای سریع و پر قدرت احساس تشنگی و ترشح AVP و ایجاد هیپوناترمی حاد و شدید می‌شود.

هیپوناترمی مزمن و پایدار منجر به خروج اسمول‌های آلی (کراتین، بتائین، گلوتامات، میواینوزیتول^۵، و تائورین) از سلول‌های مغزی می‌شود؛ این پاسخ با کاهش اسمولالیتیه داخل سلول گرادیان اسمزی مناسب جهت تسهیل را فراهم می‌کند. این کاهش در اسمول‌های درون سلولی اغلب در مدت ۴۸ ساعت، که در واقع مدت زمانی است که از لحاظ بالینی تعریف‌کننده ازمان هیپوناترمی است؛ به انجام می‌رسد، این تعریف زمانی ارتباطی قابل ملاحظه با درمان هیپوناترمی دارد (ادامه مطلب را مطالعه کنید). پاسخ سلولی

استفاده می‌کنند دیده می‌شود، حالتی که به آن "جنون آبجو"^۱ اطلاق می‌شود. آبجو از لحاظ محتوای پروتئین و نمک بسیار فقیر است میزان یون سدیم در آبجو تنها ۲-۱۰ mM است. این سندرم همچنین در بیماران غیرالکلی با دریافت کم مواد محلول به دلیل رژیم‌های غذایی فقیر از نظر مواد مغذی (مثل رژیم‌های گیاهخواری شدید)، دیده می‌شود. بیمارانی که با هیپوناترمی به دلیل دریافت کم مواد محلول مراجعه می‌کنند به‌طور تیبیک با یک اسمولالیتیه بسیار پایین ادرار ($100-200 \text{ mOsmol/L/kg}$)، و غلظت یون سدیم ادرار کمتر از $2-10 \text{ mM}$ ظاهر می‌یابند. اختلال اساسی دریافت رژیم غذایی ناکافی از لحاظ مواد محلول می‌باشد؛ در این حالت کاهش دفع ماده محلول در ادرار منجر به کاهش دفع آب می‌گردد بنابراین در این موارد به دنبال یک پرنوشی به نسبت خفیف، هیپوناترمی ایجاد می‌شود. سطوح AVP در بیمارانی که مبتلا به جنون آبجو هستند تعیین نشده است اما انتظار می‌رود سرکوب شده باشد یا در صورت مایع‌درمانی با سالیین قابل سرکوب باشد؛ این یافته‌ها با اصلاح سریع غلظت یون سدیم پلاسما که هنگام مایع درمانی با سالیین دیده می‌شود، مطابقت دارد. جایگزینی یک رژیم غذایی طبیعی و/یا مایع درمانی با سالیین همچنین می‌تواند نقص زمینه‌ای عامل دفع ماده محلول در ادرار را نیز اصلاح نماید بنابراین غلظت Na^+ پلاسما در بیماران مبتلا به جنون آبجو بلافاصله بعد از بستری در بیمارستان به‌طور تیبیک اصلاح می‌شود.

ویژگی‌های بالینی هیپوناترمی هیپوناترمی سبب ایجاد تورم ژئرالیزه سلولی می‌گردد، که حاصل حرکت آب در جهت گرادیان اسموتیک از مایع خارج سلولی رقیق به درون مایع داخل سلولی است. علائم هیپوناترمی اغلب شامل علائم عصبی هستند، که منعکس‌کننده ایجاد ادم مغزی در داخل فضای سخت جمجمه می‌باشد پاسخ اولیه سیستم عصبی مرکزی به هیپوناترمی حاد در واقع یک افزایش در فشار بینابینی است، که منجر به شانت مایع خارج سلولی و مواد محلول از فضای بینابینی به درون مایع مغزی نخاعی و سپس گردش سیستمیک می‌شود. این وضعیت با خروج یون‌های اصلی داخل سلولی، Na^+ ، K^+ ، و Cl^- از سلول‌های مغز همراه است. هنگامی که این مکانیسم‌های تنظیم‌کننده حجم در اثر کاهش سریع تونسیته کارایی خود را از دست می‌دهند انسفالوپاتی حاد هیپوناترمیک به علت ادم حاد

1- beer potomania: اعتیاد به آبجو - م

2- normocapneic respiratory failure

3- hypercapneic respiratory failure

4- non cardiogenic neurogenic pulmonary edema

5- myo-inositol

متعاقب جراحی: زنان قبل از یائسگی

تجویز مایعات هیپوتون به دلیل ↑ وازوپرسین

شستشو با گلیسین: جراحی رحم و TURP

آماده‌سازی کولونوسکوپی

مصرف اخیر تیازیدها

پرنوشی

مصرف MDMA (اکستازی، Molly)

ناشی از ورزش

چندعاملی، به عنوان مثال، مصرف تیازید و پرنوشی

MDMA، ۳ و ۴- متیلن دی‌اکسی مت آمفتامین؛ TURP، برداشت داخل مجرای پروستات

به هیپوناترمی مزمن به‌طور کامل بیماران را از ایجاد علائم محافظت نمی‌کند؛ این علائم می‌توانند شامل تهوع، استفراغ، اغتشاش شعور و تشنج باشند، و معمولاً در غلظت‌های پلاسمایی Na^+ کمتر از 125 mM رخ می‌دهند. حتی در بیمارانی که به نظر می‌رسد "بدون علامت" باشند، در جاتی از اختلال راه‌رفتن و نقایص شناختی وجود دارند که با اصلاح هیپوناترمی برطرف می‌شوند؛ قابل توجه است که، هیپوناترمی مزمن "بی‌علامت" باعث افزایش خطر حملات افتادن می‌شود. هیپوناترمی مزمن همچنین خطر شکستگی‌های استخوانی را افزایش می‌دهد که به سبب اختلالات عملکرد عصبی همراه و کاهش دانستیه استخوانی مرتبط با هیپوناترمی است. بنابراین، در بیمارانی که هیپوناترمی مزمن دارند هرگونه تلاش در جهت اصلاح غلظت Na^+ پلاسما حتی در غیاب علائم بارز ضروری است (رجوع شود به مبحث درمان هیپوناترمی در ادامه بحث).

درمان هیپوناترمی مزمن به علت پاسخ‌های غیرقرینه سولوی به اصلاح غلظت سدیم پیچیده می‌باشد. به‌ویژه همزمان با افزایش اسمولالیت پلاسما پس از تصحیح هیپوناترمی تجمع دوباره اسمولیت‌های آلی در سلول‌های مغزی کمتر و با تأخیر انجام می‌شود، که گاهی اوقات منجر به از دست رفتن دژنراتیو اولیگودندروسیت‌ها و سندرم دمیلائیناسیون اسموتیک می‌گردد (ODS). در کل اصلاح سریع هیپوناترمی ($< 10\text{--}8 \text{ mM}$ در 24 ساعت یا 18 mM در 48

ساعت) نیز با با برهم خوردن یکپارچگی سد خونی - مغزی مرتبط است و امکان ورود واسطه‌های ایمنی که ممکن است نقشی در دمیلائیناسیون داشته باشند را فراهم می‌آورد. ضایعات ODS به‌طور کلاسیک پل مغز را درگیر می‌کنند، ساختاری که در آن تأخیر تجمع دوباره اسمولیت‌های اسموتیک به‌طور ویژه‌ای چشمگیرتر است؛ از لحاظ بالینی، بیماران دچار میلینولیز مرکزی پل مغز ممکن است یک یا چند روز پس از اصلاح زیاده از حد هیپوناترمی با علائم فلج دوطرفه اندام تحتانی یا فلج هر ۴ اندام، اختلال بلع^۱، اختلال تکلم، دوبینی، "سندرم locked-in"، و/ یا اختلال هوشیاری تظاهر یابند. سایر مناطق مغز نیز ممکن است در ODS درگیر باشند، که بیش از همه در همراهی با ضایعات پل مغز رخ می‌دهند ولی گاهی به تنهایی نیز مشاهده می‌شوند، ضایعات میلینولیز خارج پل مغز به ترتیب فراوانی می‌توانند در مخچه، اجسام زانویی جانبی، تالاموس، پوتامن، و نواحی قشری یا زیر قشری مغزی مشاهده شوند. تظاهرات بالینی ODS براساس میزان درگیری عملکردی و موقعیت ضایعه میلینولیز خارج پل مغز متفاوت است که شامل موارد ایجاد آتاکسی، موتیسم، پارکینسونیسم، دیستونی و کاتاتونی می‌باشد. پایین آوردن مجدد غلظت یون سدیم پلاسما بعد از اصلاح سریع می‌تواند سبب پیشگیری و یا تضعیف روند ODS گردد (رجوع شود به مبحث درمان هیپوناترمی در ادامه بحث). به هر حال حتی اصلاح آهسته و مناسب هیپوناترمی می‌تواند با خطر ایجاد ODS همراه باشد، به خصوص در بیمارانی که عوامل خطر دیگری شامل الکلیسم، سوء تغذیه هیپوکالمی، و پیوند کبد را دارا می‌باشند.

ارزیابی تشخیصی هیپوناترمی

بررسی علل زمینه‌ای اساس ارزیابی بالینی بیماران مبتلا به هیپوناترمی می‌باشد؛ به‌ویژه داشتن یک شرح حال دقیق از داروهای مصرفی الزامی است (جدول ۱-۶۳). ارزیابی دقیق بالینی وضعیت حجمی بیمار جهت رویکرد کلاسیک تشخیصی در موارد هیپوناترمی الزامی است (شکل ۵-۶۳). هیپوناترمی به‌خصوص در موارد شدید چند عاملی می‌باشد؛ در ارزیابی بالینی باید کلیه علل افزایش AVP در گردش مدنظر قرار بگیرند، که شامل وضعیت حجمی، داروها، و وجود تهوع و یا

درد است. تصویربرداری رادیولوژیک نیز ممکن است در ارزیابی علل ریوی و یا مغزی هیپوناترمی مفید واقع شود. ممکن است رادیوگرافی غربالگری قفسه سینه در نشان دادن سرطان سلول کوچک ریه کارایی نداشته باشد بنابراین در مواردی که بیماران در معرض خطر بالای ابتلا به این تومور باشند (به عنوان مثال در بیماران دارای سابقه مصرف سیگار)، باید CT اسکن قفسه سینه به عنوان اقدام تشخیصی در نظر گرفته شود.

بررسی‌های آزمایشگاهی باید در برگیرنده اندازه‌گیری اسمولالیت سرم جهت رد هیپوناترمی کاذب باشد، که به صورت وجود هیپوناترمی در حضور غلظت طبیعی یا بالای پلاسما تعریف می‌گردد. اغلب آزمایشگاه‌های بالینی اندازه‌گیری غلظت Na^+ پلاسما را با اندازه‌گیری محلول‌های رقیق شده و به کمک الکترودهای خودکار حساس به یون انجام می‌دهند، اصلاح این رقیق‌سازی با فرض اینکه ۹۳٪ پلاسما از آب تشکیل شده است صورت می‌گیرد. این عامل اصلاح در بیمارانی که هیپوناترمی کاذب در زمینه هیپرپروتئینی و/یا هیپرلیپیدی بیش از حد دارند ممکن است با اشکال مواجه شود زیرا در این حالت لیپید و پروتئین سرم درصد بیشتری از حجم پلاسما را تشکیل می‌دهد. اسمولالیت اندازه‌گیری شده باید به اسمولالیت مؤثر نیز تبدیل گردد (تونیسیت) که با کم کردن غلظت اوره اندازه‌گیری شده (در صورتی که به صورت mg/dL باشد تقسیم بر ۲/۸ می‌گردد) به دست می‌آید، بیمارانی که هیپوناترمی دارند دارای غلظت اسمولالیت مؤثر کمتر از 275 mOsmol/kg هستند.

افزایش BUN و کراتینین در آزمایشات روتین می‌تواند نشان‌دهنده اختلال عملکرد کلیوی به عنوان یک علت بالقوه هیپوناترمی باشد؛ در حالی که هیپرکالمی می‌تواند پیشنهادکننده نارسایی آدرنال و یا هیپوآلدوسترونیسم باشد. اندازه‌گیری غلظت گلوکز سرم نیز الزامی است؛ به ازاء هر 100 mg/dL افزایش در غلظت گلوکز، غلظت Na^+ پلاسما در حدود $1/6$ تا $2/4 \text{ mM}$ کاهش می‌یابد، که به دلیل اثر القایی گلوکز در خروج آب از درون سلول‌ها است؛ که این نوع هیپوناترمی "حقیقی" بعد از اصلاح هیپرگلیسمی بهبود می‌یابد. اندازه‌گیری اسیداوریک سرم نیز در بررسی هیپوناترمی لازم است؛ در حالی که در بیمارانی که از لحاظ فیزیولوژی به نوع SIAD هیپوناترمی مبتلا هستند به طور

آشکاری غلظت اسیداوریک پایین است (اسیداوریک سرم $<4 \text{ mg/dL}$)، بیماران دچار کاهش حجم اغلب افزایش اسیداوریک دارند. در شرایط بالینی مناسب آزمایشات عملکرد تیروئید، آدرنال، و غده هیپوفیز نیز باید انجام گیرد؛ کم‌کاری غده تیروئید و نارسایی ثانویه آدرنال در اثر نارسایی غده هیپوفیز از علل مهم هیپوناترمی با حجم طبیعی هستند، در حالی که نارسایی اولیه آدرنال سبب هیپوناترمی همراه با کاهش حجم می‌گردد. انجام آزمایش تحریکی کوزینتروپین در بررسی نارسایی اولیه آدرنال ضروری است.

اندازه‌گیری اسمولالیت و الکترولیت‌های ادرار از آزمایشات پایه مهم در ارزیابی اولیه هیپوناترمی به شمار می‌آیند. پایین تر بودن غلظت Na^+ ادرار از $30\text{--}20 \text{ mM}$ در شرایط بالینی عدم افزایش حجم مطرح‌کننده هیپوناترمی همراه با کاهش حجم در سندرم نگه‌دارنده Na^+ هم‌چون CHF است (شکل ۵-۶۳). در مقابل، بیمارانی که به SIAD مبتلا هستند، به طور تیپیک غلظت سدیم ادراری دفع شده بالای 30 mM دارند. به هر حال، ممکن است یک هم‌پوشانی قابل توجه در غلظت‌های Na^+ ادرار در میان بیماران مبتلا به SIAD و هیپوناترمی همراه با کاهش حجم دیده شود، که این مسئله به خصوص در میان افراد مسن صدق می‌کند؛ در نهایت آزمون تشخیصی "استاندارد طلایی" جهت تشخیص هیپوناترمی همراه با کاهش حجم، مشاهده اصلاح غلظت Na^+ پلاسما بعد از مایع درمانی با نرمال سالین است. بیمارانی که به هیپوناترمی در همراهی مصرف تیازید مبتلا هستند نیز ممکن است با غلظت‌های ادراری بیش از حد انتظار Na^+ و دیگر یافته‌های مطرح‌کننده SIAD مراجعه کنند؛ افتراق SIAD در این بیماران مستلزم قطع تیازید و بررسی مجدد پس از گذشت ۲-۱ هفته است. اسمولالیت ادرار $>100 \text{ mOsmol/kg}$ مطرح‌کننده پرنوشی است؛ اسمولالیت ادرار $<400 \text{ mOsmol/kg}$ بیانگر نقش غالب فزونی AVP در ایجاد هیپوناترمی است و مقادیر بینابینی بیشتر مطرح‌کننده یا توفیز یولوژی چندعاملی هستند (به عنوان مثال فزونی AVP به همراه پرنوشی قابل توجه). بیمارانی که هیپوناترمی ناشی از کاهش دریافت ماده محلول دارند (جنون آبجو) به طور تیپیک غلظت Na^+ ادراری کمتر از 20 mM دارند و اسمولالیت ادرار آنها در محدوده کمتر از 100 تا 200 تغییر می‌کند. در نهایت، اندازه‌گیری غلظت K^+ ادرار جهت محاسبه نسبت الکترولیتی ادرار به پلاسما ضروری

است، که جهت پیشگویی پاسخ به محدودیت مایعات مفید واقع می‌شود (رجوع شود به بحث درمان هیپوناترمی در زیر).

در نظر گرفتن سه مسئله اساسی راهنمای درمان هیپوناترمی است. ابتدا، حضور و/ یا شدت علائم تعیین‌کننده فوریت و اهداف درمانی است. بیماران مبتلا به هیپوناترمی حاد (جدول ۲-۶۳) با طیفی از علائم شامل سردرد، تهوع، و/ یا استفراغ تا تشنج، اغتشاش شعور و فتق مرکزی؛ تظاهر می‌کنند. در بیمارانی که با هیپوناترمی مزمن به مدت بیش از ۴۸ ساعت تظاهر کنند احتمال ایجاد علائم شدید کمتر است. نکته دوم اینکه بیماران مبتلا به هیپوناترمی مزمن در صورتی که سرعت اصلاح غلظت Na^+ در آنها از $1-8 mmol/L$ در ۲۴ ساعت اول و/ یا $< 1 mmol/L$ در ۴۸ ساعت اول تجاوز کند، در معرض خطر ODS قرار خواهند گرفت. سوم اینکه پاسخ به مداخلات درمانی همچون مصرف سالیन هیپرتونیک، سالین ایزوتونیک، یا آنتاگونیست‌های وازوپرسین می‌تواند بسیار غیرقابل پیش‌بینی باشد، و بنابراین ارزیابی و پایش مکرر غلظت Na^+ پلاسما در طول درمان اصلاحی بسیار حیاتی است.

به محض اینکه فوریت تصحیح غلظت Na^+ پلاسما تعیین گردید و درمان مناسب آغاز شد، اقدامات باید بر درمان یا برطرف کردن عامل زمینه‌ای متمرکز شود. بیماران مبتلا به هیپوناترمی همراه با حجم طبیعی ناشی از SIAD، کم‌کاری تیروئید، یا نارسایی ثانویه آدرنال به درمان موفق علت زمینه‌ای پاسخ مناسبی خواهند داد، که با افزایش غلظت یون سدیم پلاسما همراه است. به هر حال از آنجایی که تمام علل SIAD به‌طور فوری قابل برگشت نیستند درمان دارویی جهت افزایش غلظت Na^+ پلاسما ضروری است (رجوع شود به قسمت زیر). هیپوناترمی همراه با کاهش حجم به مایع درمانی وریدی با نرمال سالین ایزوتونیک پاسخ خواهد داد، که با کاهش سریع AVP در گردش و یک دیورز سریع آب همراه است؛ در صورتی که شرح حال بیمار مطرح‌کننده ازمان هیپوناترمی باشد؛ یعنی بیش از ۴۸ ساعت به طول بیانجامد، ممکن است کاهش سرعت اصلاح ضروری گردد، (رجوع به قسمت زیر). هیپوناترمی توأم با افزایش حجم در اثر نارسایی احتقانی قلب اغلب به پیشرفت روند درمان کاردیومیوپاتی زمینه‌ای پاسخ خواهد داد، به عنوان مثال، بعد

از تجویز یا افزایش مقدار داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) این پاسخ دیده می‌شود. در نهایت، بیمارانی که با هیپوناترمی در اثر کاهش دریافت ماده محلول و جنون آبجو مراجعه می‌کنند به سرعت به درمان با سالین داخل وریدی و مصرف رژیم غذایی طبیعی پاسخ خواهند داد. نکته قابل توجه اینکه بیمارانی که به جنون آبجو مبتلا هستند بسیار در معرض خطر بروز ODS به دلیل همراهی عواملی چون هیپوکالمی، الکلسیم، سوء تغذیه، و خطر بالای اصلاح بیش از حد غلظت Na^+ پلاسما قرار دارند.

محدودیت آب از مدت‌ها قبل اساس درمان هیپوناترمی مزمن بوده است. در هر حال بیمارانی که حداقل آب آزاد فاقد الکترولیت را دفع می‌کنند نیازمند محدودیت شدید مایعات هستند؛ تحمل این مسئله در بیمارانی که SIAD دارند ممکن است بسیار مشکل باشد زیرا مکانیسم تشنگی نیز در این افراد به‌طور نامتناسبی تحریک شده است. نسبت الکترولیتی ادرار به پلاسما ($\frac{[Na^+]_{ادرار} + [K^+]_{ادرار}}{[Na^+]_{پلاسما}}$) می‌تواند

به‌عنوان یک معیار فوری از دفع آب آزاد فاقد الکترولیت مورد استفاده قرار گیرد (جدول ۳-۶۳)؛ در بیمارانی که این نسبت از یک بیشتر است باید تحت محدودیت شدیدتر مایعات قرار گیرند (کمتر از $500 mL/d$)، افرادی که این نسبت در آنها در حدود یک است، باید محدودیتی در حد $700-500 mL/d$ داشته باشند، و در افرادی که این نسبت در آنها کمتر از یک است، میزان این محدودیت باید کمتر از $1 L/d$ در نظر گرفته شود. در بیماران مبتلا به هیپوکالمی، جایگزینی پتاسیم سبب افزایش غلظت یون سدیم پلاسما می‌شود زیرا غلظت Na^+ پلاسما حاصل عملکرد یون‌های قابل تعویض سدیم و یون‌های قابل تعویض پتاسیم تقسیم بر کل آب بدن است. در نتیجه جایگزینی بدون دریافت جدی یون پتاسیم قابلیت اصلاح بیش از حد غلظت یون سدیم پلاسما را حتی بدون دریافت سالین هیپرتونیک دارا می‌باشد. به علاوه غلظت Na^+ پلاسما می‌تواند به دریافت بیشتر ماده محلول از طریق رژیم غذایی، که سبب افزایش توانایی دفع آب آزاد می‌گردد، پاسخ دهد؛ در هر صورت مصرف اوره به صورت خوراکی و/ یا قرص‌های نمک به این منظور در کل عملی نیست و تحمل گوارشی مطلوبی ندارد.

بیمارانی که در آنها درمان با محدودیت مایعات، جایگزینی پتاسیم و/ یا افزایش دریافت مواد محلول با

SIAD و هیپوناترمی توأم با افزایش حجم ناشی از نارسایی قلبی و یا سیروز کبدی بسیار کارآمد هستند، و به طور قابل اطمینانی سبب افزایش غلظت یون سدیم پلاسما می‌شوند که به دلیل اثر آنها به روی دفع آب^۵ (تشدید پاکسازی آب آزاد) است. اغلب این داروها به طور اختصاصی آنتاگونیست گیرنده‌های وازوپرسین V₂ هستند؛ در حال حاضر تولوآپتان^۶ تنها داروی خوراکی آنتاگونیست گیرنده V₂ وازوپرسین است که توسط کمیته تجویز غذا و داروی ایالات متحده^۷، تأیید شده است. کانی واپتان^۸ تنها دارو از دسته واپتان‌ها است که به صورت داخل وریدی در دسترس می‌باشد، این دارو یک فرم ترکیبی آنتاگونیست V_{1A}/V₂ است که به دلیل مهار گیرنده V_{1A} به میزان اندکی با خطر افت فشارخون همراه است. شروع درمان با واپتان‌ها باید در بیمارستان صورت گیرد، و با یک آزادی نسبی از لحاظ محدودیت دریافت مایعات (< ۲ لیتر روزانه) و امکان پایش مداوم غلظت یون سدیم پلاسما همراه باشد. اگرچه تجویز این مواد در کلیه موارد هیپوناترمی به تأیید رسیده است اما هیپوناترمی توأم با کاهش حجم و هیپوناترمی حاد، حالت‌هایی هستند که در آنها اندیکاسیون بالینی تجویز دارو به درستی مشخص نیست. تولوآپتان خوراکی شاید مناسب‌ترین داروی موجود جهت درمان موارد قابل توجه و پایدار SIAD (مثل کارسینوم سلول کوچک ریه) محسوب شود که به درمان‌های محدودیت آب و/ یا فورسماید خوراکی و قرص‌های نمک پاسخ مطلوبی نداده‌اند. در موارد درمان مزمن با تولوآپتان ناهنجاری‌هایی در آزمون‌های عملکرد کبدی گزارش شده‌اند، به همین دلیل مصرف این دارو باید به کمتر از یک تادو ماه محدود شود.

درمان هیپوناترمی حاد علامت‌دار باید شامل سالیन هیپرتونیک ۳٪ (۵۱۳mM) باشد که قادر است به صورت حاد غلظت یون سدیم پلاسما را به میزان ۱-۲mM در ساعت تا میزان تام ۴-۶mM افزایش دهد؛ این افزایش اندک به طور تپیک قادر است علائم حاد و شدید هیپوناترمی را تخفیف دهد، که به دنبال آن لازم است راهکارهای اصلاحی مناسب هیپوناترمی مزمن را در ادامه درمان به کار گرفت (رجوع به

جدول ۳-۶۳	درمان هیپوناترمی
کمبود آب	
۱. تخمین کل آب بدن (TBW): ۵۰٪ وزن بدن در خانم‌ها و ۶۰٪ در آقایان	
۲. محاسبه میزان کمبود آب آزاد: $\{[Na^+] - (140/140) \times TBW\}$	
۳. تجویز مایع کمبودی در مدت ۷۲-۴۸ ساعت، بدون کاهش غلظت یون سدیم پلاسما بیشتر از ۱۰mM/۲۴h	
مایع در حال دفع	
۴. محاسبه میزان پاکسازی آب آزاد، C_{H_2O} :	
$C_{H_2O} = V \times [1 - \frac{U_{Na} + U_K}{P_{Na}}]$	
V حجم ادرار، U _{Na} غلظت یون سدیم ادراری، U _K غلظت یون پتاسیم ادراری و P _{Na} غلظت یون سدیم پلاسما است.	
دفع آب نامحسوس	
۵. حدود ۱۰mL/kg در روز؛ مقادیر کمتر در تهویه مکانیکی و مقادیر بیشتر در صورت تب	
جمع کل	
۶. جمع‌کردن اجزاء فوق جهت تعیین میزان کمبود آب و آب در حال دفع؛ سپس اصلاح کمبود آب در مدت ۷۲-۴۸ ساعت و جایگزینی میزان آب دفعی به صورت روزانه. از اصلاح غلظت یون سدیم پلاسما بیشتر از ۱۰mM/d اجتناب کنید.	

شکست مواجه می‌شود ممکن است به درمان دارویی در جهت افزایش غلظت یون سدیم پلاسما نیاز داشته باشند. بسیاری از موارد SIAD به درمان توأم با فورسماید خوراکی، ۲۰mg دوبار در روز (ممکن است در نارسایی کلیه به دوزهای بیشتری نیاز باشد)، و قرص‌های خوراکی نمک پاسخ می‌دهند. فورسماید جهت مهار مکانیسم جریان مخالف^۱ کلیوی و کاهش توانایی تغلیظ ادرار تجویز می‌شود، در حالی که قرص‌های نمک جهت مقابله با پدیده ناتریورز^۲ همراه با تجویز دیورتیک، به کار برده می‌شوند. در بیمارانی که سطح سدیم در پاسخ به فورسماید و قرص‌های نمک بالا نمی‌رود می‌توان از دکلوسیکلین^۳ به عنوان یک مهارکننده قوی سلول‌های اصلی استفاده کرد. این دارو گاهی با کاهش GFR به دلیل ناتریورز زیاد از حد و/ یا آثار سمی مستقیم کلیوی همراه است؛ و باید از تجویز آن به افرادی که در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به سمیت کلیوی ناشی از تجمع دارو قرار دارند به‌ویژه بیماران مبتلا به سیروز اجتناب ورزید.

آنتاگونیست‌های وازوپرسین (واپتان‌ها)^۴ در درمان

1- Countercurrent mechanism

2- Natriuresis

3- Demeclocycline

4- Vaptan

5- aquaretic

6- Tolvaptan

7- The U.S Food and Drug Administration (FDA)

8- Conivaptan

درمان با سالین هیپرتونیک، سالین ایزوتونیک، یا یک واپتان تجویزی صورت گرفته باشد - می‌توان با اطمینان خاطر هیپوناترمی را دوباره در بیمار القاکرد این امر را می‌توان با تجویز آگونیست وازوپرسین به نام دسموپرسین استات (DDAVP) و/ یا تجویز آب آزاد به‌طور تبیین به صورت سرم دکستروز ۵ درصد انجام داد؛ هدف درمان در حقیقت پیشگیری از ایجاد یا برطرف ساختن عارضه ODS است. روش جایگزینی درمان بیماران مبتلا به هیپوناترمی قابل توجه تجویز دو بار در روز DDAVP جهت حفظ فعالیت زیستی پایدار AVP به همراه تجویز سالین هایپرتون جهت اصلاح آرام سدیم سرم به روشی کنترل شده‌تر است و به این ترتیب خطر تصحیح بیش از حد کاهش می‌یابد.

هیپرناترمی

سبب‌شناسی هیپرناترمی به صورت افزایش در غلظت پلاسماهی سدیم $< 145 \text{ mmol/L}$ تعریف می‌گردد. شیوع هیپرناترمی به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از هیپوناترمی است. با این وجود هیپرناترمی با مرگ و میر بالای ۶۰-۴۰٪ همراه است، که علت اصلی آن اغلب شدت بیماری‌های زمینه‌ای همراه است. هیپرناترمی معمولاً نتیجه ترکیبی از نقایص آب و الکترولیت است، که در آنها دفع آب در مقایسه با Na^+ بیشتر است. با شیوع کمتر، خوردن یا تجویز درمان زاد بیش از حد Na^+ می‌تواند عامل آن باشد، به عنوان مثال تجویز وریدی $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ هیپرتونیک یا $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ می‌تواند منجر به هیپرناترمی گردد (شکل ۶-۶۳).

افراد مسن با کاهش حس تشنگی و/ یا کاهش دسترسی به مایعات در معرض بیشترین خطر ایجاد هیپرناترمی هستند. بیماران مبتلا به هیپرناترمی ممکن است به‌ندرت دچار یک نقص مرکزی در عملکرد گیرنده‌های اسموتیک هیپوتالاموسی باشند، که در این حالت هم ترشح AVP و هم احساس تشنگی کاهش یافته است. علل این نوع دیابت بی‌مزه فاقد تشنگی شامل تومورهای اولیه و یا متاستاتیک، انسداد و یا بستن شریان ارتباطی قدامی، تروما، هیدروسفالی، و التهاب می‌باشد.

هیپرناترمی می‌تواند در نتیجه دفع آب با منشاء کلیوی و غیرکلیوی ایجاد شود. دفع نامحسوس آب ممکن است در

ادامه بحث). تعدادی از محاسبات بالینی جهت تخمین سرعت مورد نیاز جهت تجویز سالین هیپرتونیک به کار رفته‌اند که غلظت $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ در آنها 513 mmol/L می‌باشد. در رویکرد مرسوم به این مسئله میزان کمبود Na^+ محاسبه می‌شود که در آن میزان کمبود $\text{Na}^+ = 6 \times 0.6 \times \text{وزن بدن} \times (\text{غلظت } \text{Na}^+ \text{ مطلوب پلاسما} - \text{غلظت } \text{Na}^+ \text{ ابتدایی})$ ، که پس از آن باید سرعت تجویز مورد نیاز را محاسبه کرد. بدون در نظر گرفتن روش به کار رفته جهت تعیین سرعت تجویز، میزان افزایش در غلظت Na^+ پلاسما در حین درمان با سالین هیپرتونیک به مقدار زیادی غیرقابل پیش‌بینی است که به دلیل تغییرات سریع در فیزیولوژی زمینه‌ای است. غلظت پلاسماهی Na^+ باید در طول درمان هر ۲-۴ ساعت کنترل شود، و تغییرات مناسب در درمان براساس سرعت مشاهده شده در اصلاح سدیم اعمال شوند. تجویز اکسیژن مکمل در اصلاح سدیم و اقدامات حمایتی تهویه‌ای نیز در مواردی از هیپوناترمی حاد که بیماران دچار ادم حاد ریه و یا نارسایی تنفسی هیپرکاپنیک هستند جزء اقدامات حیاتی لازم جهت بیمار محسوب می‌شود، تجویز داخل وریدی دیورتیک‌های قوس هنله به درمان ادم حاد ریه کمک می‌کند و از طرفی سبب افزایش دفع آب آزاد در اثر تداخل با افزایش سیستم جریان مخالف^۱ در کلیه‌ها، می‌گردد. آنتاگونیست‌های وازوپرسین نقش ثابت شده‌ای در درمان هیپوناترمی حاد ندارند.

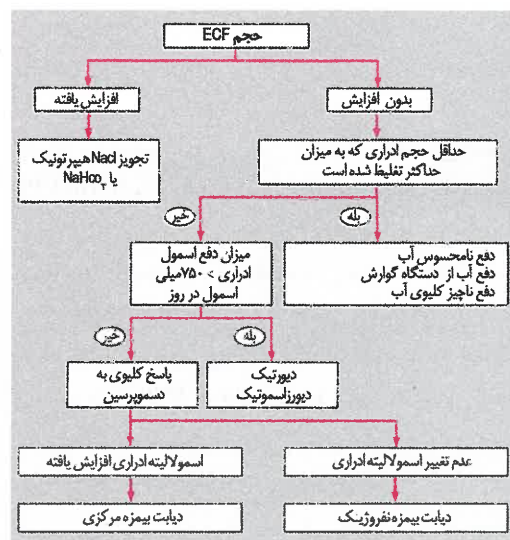
جهت جلوگیری از ODS سرعت اصلاح سدیم در موارد مزمن هیپوناترمی باید کمتر از موارد حاد باشد (کمتر از $10-8 \text{ mmol/L}$ در ۲۴ ساعت اول و کمتر از 18 mmol/L در ۴۸ ساعت اول). در مواردی که بیماران در معرض خطر ویژه‌ای از نظر ایستلا به ODS قرار دارند از جمله بیماران الکلیک و هیپوکالمیک، استفاده از سرعت هدف پایین‌تر مناسب است. اصلاح بیش از حد غلظت پلاسماهی Na^+ می‌تواند در شرایطی که سطوح AVP به سرعت به حد طبیعی باز گردد دیده شود، به عنوان مثال، بعد از درمان با سالین وریدی در بیماران مبتلا به هیپوناترمی مزمن همراه با کاهش حجم یا پس از جایگزینی گلوکوکورتیکوئید در بیماران مبتلا به کم‌کاری هیپوفیز و نارسایی ثانویه آدرنال. قریب به ۱۰٪ بیماران درمان شده با واپتان‌ها دچار اصلاح زیاده از حد می‌شوند؛ این خطر در شرایطی که دریافت آزادانه آب جهت بیمار برقرار نشود افزایش می‌یابد. اگر غلظت Na^+ پلاسما بعد از درمان، بیش از حد اصلاح گردد - صرف نظر از اینکه

گروه تبادل جزوات پزشکی

یک نقص خفیف تر تغلیظ کننده می شود (شکل ۲-۶۳). هیپرکلسمی نیز می تواند منجر به پرادراری و NDI شود؛ پیام های کلسیم به طور مستقیم از گیرنده های حساس به کلسیم صادر می شود تا سبب تنظیم کاهشی انتقال Na^+ و K^+ و Cl^- توسط TALH و نیز کاهش انتقال آب در سلول های اصلی گردد، و بدین ترتیب کاهش توانایی قدرت تغلیظ کلیه را در هیپرکلسمی به دنبال خواهد داشت. یک علت اکتسابی شایع دیگر NDI هیپوکالمی است، که سبب مهار پاسخ کلیوی به AVP و تنظیم کاهشی بیان گیرنده های آکوپورین-۲ می گردد. چندین دارو می توانند سبب NDI اکتسابی شوند، در میان این داروها به ویژه لیتیوم، ایفوسفامید، و چند داروی ضد ویروسی نقش بیشتری دارند. لیتیوم با مکانیسم های متعددی سبب NDI می شود، از جمله مهار مستقیم گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ کلیوی (GSK3)، که به نظر می رسد هدف دارویی لیتیوم در اختلالات دوقطبی باشد؛ GSK3 جهت پاسخ دهی سلول های اصلی به AVP مورد نیاز است. ورود لیتیم از خلال کانال های Na^+ حساس به آمیلوراید ENaC (شکل ۴-۶۳) جهت تأثیر دارو بر سلول های اصلی مورد نیاز است؛ بنابراین درمان مشترک با لیتیوم و آمیلورید می تواند وقوع NDI مرتبط با لیتیوم را کاهش دهد. به هر حال لیتیوم سبب آسیب دائمی مزمن لوله ای-بینابینی و بیماری مزمن کلیوی بعد از درمان طولانی می شود بنابراین بیماران ممکن است مدت ها پس از قطع دارو نیز NDI پایدار داشته باشند، که در این مورد درمان با آمیلورید نیز فایده کمتری خواهد داشت.

در نهایت، دیابت بی مزه دوران بارداری، یک عارضه نادر اواخر بارداری است که در آن افزایش فعالیت یک پروتئاز جفتی در گردش با اثرات "وازوپرسیناز" سبب کاهش AVP در گردش و پرادراری می گردد، که اغلب با هیپوناترمی همراه است. DDAVP به دلیل مقاومتی که در برابر آنزیم وازوپرسیناز جفتی دارد درمان مناسبی برای این سندرم است.

ویژگی های بالینی هیپوناترمی با افزایش اسمولالیتیه مایع خارج سلولی موجب گرایان اسموتیک بین ECF و ICF می شود، که نتیجه این گرایان خروج آب از داخل سلول و چروکیدگی شدن آن است. مشابه موارد هیپوناترمی، علائم هیپوناترمی اغلب عصبی هستند. تغییر وضعیت ذهنی



شکل ۶-۶۳. رویکرد تشخیصی به هیپوناترمی

شرایط تب، ورزش، قرارگرفتن در معرض گرما، سوختگی های شدید، یا تهویه مکانیکی ایجاد شود. اسهال به نوبه خود شایع ترین علت گوارشی هیپوناترمی است. لازم به ذکر است که اسهال اسموتیک و گاستروانتریت ویروسی به طور تبییک ایجاد مدفوع با Na^+ و K^+ کمتر از 100 mM می نمایند، بنابراین منجر به دفع آب و هیپوناترمی می گردند؛ در مقابل اسهال ترشعی به طور تبییک منجر به دفع مدفوع ایزوتونیک و در نتیجه کاهش حجم با یا بدون هیپوناترمی همراه با کاهش حجم می شود.

علل شایع دفع کلیوی آب شامل دیورتز اسموتیک ثانویه به هیپرگلیسمی، اوره بالا، دیورتز پس از انسداد، یا مانیتول می باشد؛ این اختلالات در افزایش دفع ماده محلول در ادرار و افزایش اسمولالیتیه ادرار مشارکت دارند. (قسمت "رویکرد تشخیصی" را در زیر مطالعه کنید). هیپوناترمی در اثر دیورتز آب در دیابت بی مزه (DI) مرکزی یا نفروژیک اتفاق می افتد. دیابت بی مزه کلیوی (NDI) با مقاومت کلیوی نسبت به AVP مشخص می شود، که می تواند به صورت نسبی یا کامل باشد. (رجوع به "رویکرد تشخیصی" در زیر). علل ژنتیکی عبارتند از: جهش های وابسته به x و کاهنده عملکرد گیرنده های V_2 ، و جهش های اتوزومال غالب یا اتوزومال مغلوب در کانال های آبی آکوپورین-۲ پاسخ دهنده به AVP؛ در حالی که کمبود مغلوب کانال های آبی آکوپورین-۱ سبب

دیورز اسموتیک به دلیل دفع زیاده از حد Na^+ - Cl^- ، گلوکز، و/یا اوره پرادراری دارند و میزان دفع ماده محلول بیش از $750-1000 \text{ mOsmoL/d}$ ($< 15 \text{ mOsmoL/kg}$ آب بدن در روز) است (شکل ۶-۶۳). دیورز آب همراه با دفع زیاد از حد ادرار رقیق و هیپوتون، در بیماران مبتلا به هیپرناترمی و پرادراری شایع تر است.

افتراق مناسب علل کلیوی و مرکزی دیابت بی‌مزه نیازمند اندازه‌گیری پاسخ اسمولالیتۀ ادراری به DDAVP همراه اندازه‌گیری سطح AVP در گردش در شرایط افزایش تونسیته است. براساس تعریف، در بیماران مبتلا به اختلال پایه‌ای هیپرناترمی تونسیته افزایش یافته است و تحریک کافی جهت ترشح AVP از هیپوفیز خلفی در آنها صورت می‌گیرد. بنابراین برخلاف بیماران مبتلا به پرادراری دارای غلظت پایه‌ای Na^+ و اسمولالیتۀ پلاسما طبیعی و یا کاهش یافته، آزمون محرومیت از آب (فصل ۶۱) در موارد هیپرناترمی ضروری نیست؛ و حتی، محرومیت از آب در این شرایط به دلیل احتمال تشدید هیپرناترمی منع مطلق دارد. بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه کلیوی به درمان با DDAVP پاسخ نشان نمی‌دهند، و اسمولالیتۀ ادرار در آنها کمتر از 50% یا کمتر از 150 mOsmoL/kg بیش از حد پایه افزایش نشان می‌دهد، ضمن اینکه سطح AVP در گردش نیز طبیعی یا بالا گزارش می‌شود؛ بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی به DDAVP پاسخ می‌دهند و سطح AVP در گردش آنها نیز کاهش یافته است. بیماران ممکن است به درمان با DDAVP یک پاسخ نسبی نشان دهند، و اسمولالیتۀ ادرار در آنها بیشتر از 50% افزایش یابد اما با این وجود به میزان 800 mOsmoL/kg نخواهد رسید؛ اندازه‌گیری سطح AVP در گردش به افتراق علت زمینه‌ای یعنی NDI در مقابل DI مرکزی کمک خواهد کرد. در بیماران باردار، سنجش AVP باید در لوله‌های آزمایش حاوی مهارکننده پروتئاز، ۱ و ۱۰ فنانترولین^۲ انجام گیرد تا از تخریب AVP توسط وازوپرسیناز جفتی در محیط آزمایشگاهی پیش‌گیری شود. در بیماران مبتلا به هیپرناترمی در اثر دفع کلیوی آب تخمین دقیق میزان آب در حال دفع روزانه^۳ با اندازه‌گیری میزان پاکسازی آب فاقد الکترولیت به علاوه محاسبه مقدار

شایع‌ترین تظاهر است، که از اغتشاش خفیف شعور و خواب‌آلودگی تا کمای عمیق متغیر است. چروکیده شدن ناگهانی سلول‌های مغزی در هیپرناترمی حاد می‌تواند به خونریزی پارانشیمال یا ساب‌آراکنوئید و/یا همتوم‌های ساب‌دورال منتهی شود؛ اگرچه عوارض عروقی به‌طور عمده در کودکان و نوزادان دیده می‌شود. آسیب اسموتیک غشاهای عضلانی می‌تواند به رابدومیولیز هیپرناترمیک منتهی شود. سلول‌های مغزی به افزایش مزمن در اسمولالیتۀ مایع خارج سلولی (< 48 ساعت) تطابق نشان می‌دهند که این تطابق به کمک فعال‌سازی ناقل‌های غشایی که واسطه نفوذ و تجمع داخل سلولی مواد اسمول آلی هستند (کراتین، بتائین، گلوتامات، میواینوزیتول^۱ و تائورین) انجام می‌شود؛ این امر منجر به افزایش مایع داخل سلولی و طبیعی‌کردن حجم داخل پارانشیم مغز می‌گردد. در نتیجه، بیماران مبتلا به هیپرناترمی مزمن با احتمال کمتری دچار اختلالات عصبی شدید می‌گردند. به هر حال، پاسخ سلولی به هیپرناترمی مزمن این بیماران را مستعد ایجاد ادم مغزی و تشنج در حین مایع درمانی سریع می‌کند. (اصلاح زیاده از حد غلظت یون سدیم پلاسما $> 10 \text{ mM/d}$).

رویکرد تشخیصی شرح حال باید بر وجود و یا عدم وجود تشنجی، پرادراری، و/یا یک منشاء خارج کلیوی دفع آب، خارج کلیوی مثل اسهال متمرکز باشد. معاینه فیزیکی باید شامل یک معاینه عصبی دقیق و ارزیابی حجم مایع خارج سلولی باشد؛ به‌خصوص بیماران دچار کمبود قابل توجه آب و/یا کمبود همزمان آب و الکترولیت ممکن است دچار کاهش حجم باشند، و در معاینه JVP کاهش یافته و افت وضعیتی فشار داشته باشند. ثبت دقیق میزان مایعات دریافتی روزانه و برون‌ده ادراری روزانه نیز در تشخیص صحیح و درمان هیپرناترمی نقش کلیدی دارند.

ارزیابی آزمایشگاهی باید شامل اندازه‌گیری اسمولالیتۀ ادرار و سرم، و الکترولیت‌های ادراری باشند. پاسخ مناسب به هیپرناترمی و اسمولالیتۀ سرم بیشتر از 295 mOsmoL/kg ، افزایش AVP در گردش و ترشح ادرار با حجم کم (کمتر از 500 mL/d) و دارای بالاترین غلظت، یعنی ادراری با اسمولالیتۀ بیش از 800 mOsmoL/kg است؛ در صورت وجود این حالت، دفع آب با منشأ غیرکلیوی علت عمده هیپرناترمی است. بسیاری از بیماران مبتلا به هیپرناترمی و

کمبود آب پایه‌ای (نحوه محاسبه و فرمول‌های مربوط در جدول ۳-۶۳ درج شده است)، حیاتی است. این مسئله نیازمند اندازه‌گیری روزانه الکترولیت‌های ادراری، به همراه اندازه‌گیری دقیق حجم ادرار روزانه می‌باشد.

هیپرناترمی

درمان

علت زمینه‌ای هیپرناترمی که می‌تواند شامل علل دارویی، هیپرگلیسمی، هیپرکالمی، هیپوکالمی، یا اسهال باشد، باید حذف و یا اصلاح گردد. رویکرد اصلاحی هیپرناترمی در جدول ۳-۶۳ قید شده است. اصلاح آهسته هیپرناترمی جهت پیشگیری از ادم مغزی که به‌طور تیپیک جایگزینی میزان کمبود آب آزاد در طی ۴۸ ساعت است، ضروری می‌باشد. قابل ذکر است که غلظت یون سدیم پلاسما نباید بیشتر از 10 mM/d اصلاح شود که این امر ممکن است به بیشتر از ۴۸ ساعت زمان در بیماران مبتلا به هیپرناترمی شدید (160 mM) نیاز داشته باشد. یک استثناء نادر در این مورد بیماران مبتلا به هیپرناترمی حاد (48 h) در اثر دریافت بیش از حد بار سدیم هستند، که بدون خطر می‌توان میزان سدیم را با سرعت 1 mM/h اصلاح کرد.

به‌طور ایده‌آل آب باید از طریق دهانی یا لوله‌های بینی - معده‌ای به عنوان مستقیم‌ترین روش تأمین آب آزاد (که براساس تعریف به آب بدون الکترولیت گفته می‌شود)، تجویز شود. به عنوان یک روش جایگزین، بیماران می‌توانند آب آزاد را به صورت محلول‌های داخل وریدی حاوی دکستروز، مانند دکستروز ۵٪ (D5W) دریافت کنند؛ در این موارد جهت اجتناب از هیپرگلیسمی گلوکز خون باید کنترل شود. براساس شرح حال بیمار، فشارخون اندازه‌گیری شده، یا وضعیت بالینی بیمار از لحاظ حجمی، ممکن است در آغاز درمان با محلول‌های سالین هیپوتون (سالین نیم یا $\frac{1}{4}$ نرمال) مناسب باشد؛ نرمال سالین معمولاً در غیاب هیپرناترمی بسیار شدید، که در آن نرمال سالین به نسبت هیپوتون‌تر از پلاسما است، یا در شرایط افت واضح فشارخون درمان مناسبی جهت هیپرناترمی محسوب نمی‌شود. محاسبه پاکسازی آب فاقد الکترولیت در ادرار (جدول ۳-۶۳) جهت تخمین میزان آب آزاد در حال دفع روزانه و جایگزینی روزانه آن، در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه کلیوی و یا مرکزی مورد نیاز است.

درمان‌هایی دیگر ممکن است در بعضی موارد خاص منطقی به نظر برسند. بیمارانی که مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی هستند به تجویز داخل وریدی، داخل بینی، یا خوراکی DDAVP پاسخ خواهند داد. پرادراری در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه کلیوی ناشی از مصرف لیتیم ممکن است به درمان با آمیلوراید (10 mg/d - $2/5$)، کاهش یابد، زیرا آمیلوراید با مهار ENaC ورود لیتیم به سلول‌های اصلی را مهار می‌کند (قسمت‌های قبل را مطالعه کنید)؛ در عمل اغلب بیماران مبتلا به DI ناشی از لیتیم به آسانی با افزایش میزان مصرف خوراکی آب قادر به جبران حجم آب از دست رفته در اثر پرادراری خود خواهند بود. تیزاید‌ها ممکن است در ظاهر با لقای حالت کاهش حجم و افزایش بازجذب آب در لوله‌های نزدیک، سبب کاهش پرادراری ناشی از NDI^۱ گردند. گاهی جهت درمان پرادراری مرتبط با NDI، از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) استفاده می‌شود، این داروها اثرات منفی پروستاگلندین‌های داخل کلیه را بر مکانیسم‌های تخلیض ادرار کاهش می‌دهند؛ ولی با افزایش خطر سمیت گوارشی و/یا کلیوی وابسته به NSAID همراه هستند. به علاوه باید تأکید کرد که تیزاید‌ها، آمیلوراید و NSAIDs فقط در درمان مزمن پرادراری ناشی از NDI کاربرد دارند و نقشی در درمان حاد هیپرناترمی نخواهند داشت، زیرا در مورد اخیر هدف درمان باید متمرکز بر جایگزینی میزان کمبود آب آزاد در حال دفع^۲ باشد.

اختلالات پتاسیم

مکانیسم‌های هموستاتیک با وجود تغییرات وسیع در میزان دریافت خوراکی یون پتاسیم در روز غلظت K^+ پلاسما را در محدوده $3/5 - 5 \text{ mM}$ حفظ می‌کنند. در یک فرد سالم در حالت پایدار کل پتاسیم دریافتی روزانه، دفع می‌گردد که حدود ۹۰٪ از این دفع از طریق ادرار و ۱۰٪ از طریق مدفوع است؛ بنابراین کلیه‌ها در هموستاز پتاسیم نقش غالب را به عهده دارند. بیش از ۹۸٪ از پتاسیم تام بدن داخل سلولی است، و به‌طور عمده در عضلات قرار دارد؛ تعدیل نمودن تغییرات K^+ خارج سلولی توسط این حوضچه بزرگ داخل

1- Nephrogenic Diabet insipidus

2- Ongoing free-water loss

بعد از درمان با دیورتیک‌های تیازیدی و دیورتیک‌های قوس هنله اتفاق می‌افتد قادر هستند با افزایش ترشح پتاسیم باعث هیپوکالمی شوند. همچنین هیپرکالمی یک نتیجه قابل انتظار در اثر مصرف داروهایی است که به‌طور مستقیم کانال‌های ENaC را مهار می‌کنند که ناشی از نقش این کانال‌های Na^+ در تولید یک اختلاف پتانسیل منفی داخل مجرای است. آلدوسترون به نوبه خود در دفع پتاسیم تأثیر عمده‌ای دارد و باعث افزایش فعالیت کانال‌های ENaC گشته و در نتیجه نیروی پیش‌برنده ترشح یون K^+ را از خلال غشای مجرای سلول‌های اصلی تقویت می‌کند. بنابراین اختلالات سیستم رنین-آنژیوتانسین آلدوسترون می‌تواند باعث هیپوکالمی و هیپرکالمی شود. نکته مهم اینکه، در هر صورت، فزونی و محدودیت پتاسیم اثرات مخالفی بر دانسته و فعالیت کانال‌های رآسی K^+ در سلول‌های نفرون دیستال دارند که مستقل از آلدوسترون است یعنی عواملی دیگر به جز آلدوسترون ظرفیت کلیوی ترشح K^+ را تنظیم می‌کنند. به علاوه محدودیت پتاسیم و هیپوکالمی بازجذب مستقل از آلدوسترون K^+ پالایش شده را در قسمت‌های دیستال فعال می‌کند که سبب فعال‌سازی $\text{ATPase-H}^+/\text{K}^+$ رآسی در سلول‌های بینابینی درون CD مدولای خارجی می‌شود. با توجه به این فیزیولوژی می‌توان گفت تغییرات غلظت K^+ پلاسما در اختلالات مرتبط با تغییرات فعالیت آلدوسترون، همیشه یکسان نیستند.

هیپوکالمی

هیپوکالمی طبق تعریف به غلظت K^+ پلاسمایی کمتر از 3.5mM اطلاق می‌گردد، که تا ۲۰٪ موارد بیماران بستری در بیمارستان به آن دچار می‌شوند. هیپوکالمی با افزایش ده‌برابری در مرگ و میر درون بیمارستانی در ارتباط است که علت آن در حقیقت اثرات نامطلوب آن بر ریتم قلب، فشارخون، و عوارض قلبی عروقی می‌باشد. از لحاظ مکانیکی هیپوکالمی می‌تواند در اثر توزیع مجدد یون پتاسیم بین بافت‌ها و مایع خارج سلولی یا در اثر دفع کلیوی و غیرکلیوی یون پتاسیم به وجود آید (جدول ۴-۶۳). هیپومنیزیمی سیستمیک نیز می‌تواند سبب هیپوکالمی مقاوم به درمان شود که ناشی از ترکیبی از کاهش برداشت

سلولی پتاسیم نقش اساسی در تنظیم غلظت K^+ پلاسما به عهده دارد. تغییرات ایجاد شده در تعویض و توزیع یون پتاسیم داخل و خارج سلولی می‌تواند به هیپو و یا هیپرکالمی قابل توجه بیانجامد. به عنوان یک نتیجه‌گیری منطقی می‌توان گفت نکرز وسیع و آزادسازی یون پتاسیم بافتی به‌خصوص در صورت وجود آسیب حاد کلیه و کاهش دفع یون پتاسیم می‌تواند به هیپرکالمی شدید منجر گردد.

تغییرات ایجاد شده در مقدار K^+ کل بدن به‌طور عمده به وسیله کلیه‌ها تعدیل می‌گردد، به‌طوری‌که در شرایط هیپوکالمی همراه کمبود K^+ ، بازجذب یون پتاسیم پالایش شده را افزایش، و در شرایط هیپرکالمیک همراه فزونی یون پتاسیم ترشح آن را افزایش می‌دهد. اگرچه انتقال K^+ در تمام طول نفرون صورت می‌گیرد، اما سلول‌های اصلی قطعات ارتباطی (CNT) و مجاری قشری جمع‌کننده (CD) نقش اصلی را در ترشح کلیوی یون پتاسیم (K^+) به عهده دارند، در حالی که سلول‌های بینابینی نوع آلفا در قسمت خارج مدولری مجاری جمع‌کننده وظیفه بازجذب لوله‌ای یون پتاسیم پالایش شده را در شرایط کمبود یون پتاسیم به عهده دارند. در سلول‌های اصلی یون سدیم از رآس و از طریق کانال‌های ENaC حساس به آمیلوراید وارد می‌شود و ایجاد یک پتانسیل منفی داخل مجرای می‌نماید که یون K^+ را از طریق کانال‌های رآسی به صورت غیرفعال به بیرون می‌راند (شکل ۴-۶۳). دو نوع کانال اصلی ترشح یون مثبت پتاسیم از لوله‌های دیستال را به عهده دارند: کانال‌های مترشحه (ROMK) K^+ (کانال‌های K^+ مدولای خارجی که به عنوان Kir1.1 یا KcnJ1 نیز نامیده می‌شوند) و دوم کانال‌های بزرگ پتاسیمی حساس به جریان (BK) یا maxi-K. به نظر می‌رسد کانال‌های ROMK مسؤول قسمت اعظم ترشح K^+ هستند در حالی که افزایش جریان دیستال و/یا فقدان ژنتیکی ROMK سبب فعال شدن ترشح K^+ از طریق کانال‌های BK می‌شود.

دانستن رابطه میان ورود Na^+ وابسته به ENaC و ترشح دیستال K^+ (شکل ۴-۶۳) جهت تفسیر اختلالات پتاسیم بر بالین بیمار مورد نیاز است. به عنوان مثال، کاهش تحویل یون سدیم به قسمت‌های انتهایی، که در موارد کاهش حجم پیش‌کلیوی رخ می‌دهد تمایل دارد توانایی دفع یون K^+ را کاهش دهد، و منجر به هیپرکالمی گردد. در مقابل افزایش تحویل Na^+ و میزان جریان در قسمت انتهایی نفرون، که

سلولی K^+ و ترشح کلیوی افزایش یافته آن صورت می‌گیرد. "هیپوکالمی کاذب" یا ساختگی گاهی می‌تواند ناشی از برداشت سلولی K^+ در آزمایشگاه و بعد از خون‌گیری و ریدی رخ دهد، به عنوان مثال، در شرایط لکوسیتوز شدید در لوسمی حاد می‌توان شاهد این پدیده بود.

توزیع مجدد و هیپوکالمی انسولین، فعالیت β_2 -آدرنرژیک، هورمون‌های تیروئیدی، و آلکالوز می‌توانند برداشت سلولی یون K^+ وابسته به $Na^+/K^+-ATPase$ را برانگیزند و منجر به هیپوکالمی شوند. مهار تراوش غیرفعال یون پتاسیم نیز از دیگر علل نادر هیپوکالمی است که به‌طور تبیینی در شرایط مهار سیستمیک کانال‌های K^+ توسط یون‌های سمی باریم دیده می‌شود. درمان با انسولین برون‌زاد به خصوص در شرایط درمان کمبود یون پتاسیم مثل کتواسیدوز دیابتی می‌تواند سبب هیپوکالمی درمان‌زاد شود. در مقابل تحریک انسولین درون‌زاد در بیمارانی که دچار سوء تغذیه هستند و رژیم پر کربوهیدرات دریافت می‌کنند می‌تواند سبب ایجاد هیپوکالمی، هیپومنیزمی، و/یا هیپوفسفاتمی گردد. تغییر در فعالیت سیستم عصبی سمپاتیکی می‌تواند سبب ایجاد هیپوکالمی در شرایطی مثل قطع ناگهانی مصرف الکل، پرکاری تیروئید، انفارکتوس حاد قلبی، و آسیب مغزی شدید، گردد. آگونیست‌های β_2 که شامل گشادکننده‌های برونش و توکولیتیک‌ها (ریتودرین) هستند، فعال‌کننده‌های قوی برداشت سلولی K^+ محسوب می‌شوند؛ داروهای مقلد سمپاتیکی "مخفی" مثل پسودوافدرین و افدرین در شربت سرفه یا مواد رژیمی نیز می‌توانند از علل ایجاد هیپوکالمی غیرمنتظره باشند. در نهایت، فعال‌سازی پیام‌رسانی وابسته به cAMP به واسطه گزانترین، گیرنده بتا دو، به‌طور معمول در شرایط مصرف بیش از حد دارو (تئوفیلین) یا خوردن قابل توجه (کافئین موجود در مواد غذایی) می‌تواند سبب هیپوکالمی شود.

هیپوکالمی ناشی از توزیع مجدد همچنین در شرایط پرکاری تیروئید، با حملات دوره‌ای فلج هیپوکالمیک [فلج دوره‌ای تیروتوکسیک (TPP)] دیده می‌شود. حمله‌های مشابهی از ضعف عضلانی در اثر هیپوکالمی در غیاب ناهنجاری‌های تیروئید در «فلج دوره‌ای هیپوکالمیک

جدول ۴-۶۳ علل هیپوکالمی

- I کاهش دریافت
 - الف. گرسنگی
 - ب. خاک‌خوری
- II توزیع مجدد به داخل سلول‌ها
 - الف. اسید - باز
 ۱. آلکالوز متابولیک
 - ب. هورمونی
 ۱. انسولین
 ۲. افزایش فعالیت سمپاتیکی- β_2 -آدرنرژیک: موارد بعد از انفارکتوس قلبی، ضربه به سر
 ۳. آگونیست‌های- β_2 -آدرنرژیک: برونکودیلاتورها، توکولیتیک‌ها
 ۴. آناگونیست‌های- α -آدرنرژیک
 ۵. فلج دوره‌ای نیروتوکسیک
 ۶. تحریک جریان با نسب به پمپ $Na^+/K^+-ATPase$: تئوفیلین، کافئین.
 - پ. حالت‌های آنابولیک
 ۱. تجویز ویتامین B12 یا اسیدفولیک (تولید گویچه قرمز)
 ۲. فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت ماکروفاژ (تولید گویچه سفید)
 ۳. تغذیه کامل و ریدی
 - ت. سایر علل
 ۱. هیپوکالمی کاذب
 ۲. هیومنرمی
 ۳. فلج دوره‌ای خانوادگی هیپوکالمیک
 ۴. مسمومیت با باریم: مهار سیستمیک کانال‌های "نشتی" K^+
- III افزایش دفع
 - الف. غیرکلیوی
 ۱. دفع گوارشی (اسهال)
 ۲. دفع پوستی (تعریق)
 - ب. کلیوی
 ۱. افزایش جریان اولیه بیجذبه دور و تجویز Na^+ به آن: دیورتیک‌ها، دیورت اسموتیک، نفروپاتی‌های از دست‌دهنده نمک
 ۲. افزایش ترشح پتاسیم
 - الف. فزونی مینرالوکورتیکوئید: هیپرآلدوسترونیسم اولیه [آندومهای مولد آلدسترون]، هیپرآلزی اولیه یا یک‌طرفه آدرنال، هیپرآلدوسترونیسم با علت ناشناخته به دلیل هیپرآلزی دوطرفه آدرنال، و کارسینوم آدرنال]، هیپرآلدوسترونیسم ژنتیکی (هیپرآلدوسترونیسم خانوادگی نوع یک، دو، سه، هیپرآلزی مادرزادی آدرنال)، هیپرآلدوسترونیسم ثانویه (فتسارخون بالای بدخیم، تومورهای منارچه رنین، تنگی شریان کلیوی، کاهش حجم)، سندرم کوشینگ، سندرم بارتر، سندرم جینلن
 - ب. فزونی واضح مینرالوکورتیکوئید: نقص ژنتیکی آنزیم 11β -هیدروکسیلاز - ۲ (سندرم فزونی واضح مینرالوکورتیکوئید) مهار آنزیم ۱۱-هیدروکسیلاز - ۲ (اسید گلیسیپرنیک/گلیسیپرنیک و/یا کربناکسولون؛ شیرین‌بیان، مواد غذایی، داروها)، سندرم لیدل [فعال‌سازی ژنتیکی کانال‌های اپینال Na]
 - پ. تجویز دیسال آنیون‌های جذب نشده: اسفراخ، ساکسن
- ب. معدی، اسیدوز کلیوی اولیه یا بروگریمال، کتواسیدوز دیابتی، استنشاق جیب (سوء مصرف تولون)، مشتقات پنی‌سیلین (پنی‌سیلین، نافی‌سیلین، دی کلواکراسیلین، تیکاراسیلین، اکراسیلین و کاربن‌سیلین)
۳. کمبود منیزیم

1. 11β - dehydrogenase-2 deficiency;

2. apparent mineralocorticoid excess

دفع کلیوی پتاسیم داروها می توانند دفع کلیوی پتاسیم را به وسیله مکانیسم های مختلفی افزایش دهند. به ویژه دیورتیک ها یک علت شایع هیپوکالمی هستند زیرا تحویل یون سدیم به لوله های دیستال و میزان جریان لوله های دیستال را افزایش می دهند و به علاوه سبب هیپرآلدوسترونیزم ثانویه نیز می شوند. تیازیدها در مقایسه با دیورتیک های قوس هنله تأثیر بیشتری بر غلظت K^+ پلاسما دارند، در مقابل اثر نایور تیکی آنها کمتر است. اثر دیورتیکی تیازیدها به طور عمده ناشی از مهار ناقل همزمان $Na^+ - Cl^-$ (NCC) در سلول های DCT است. این امر به افزایش مستقیم در تحویل یون سدیم درون مجرای به آن دسته از سلول های اصلی که درست بعد از این قسمت در CNT و مجرای جمع کننده قشری قرار گرفته اند می شود که ورود یون سدیم را از طریق ENaC تقویت می کند، اختلاف پتانسیل منفی درون مجرای را افزایش می دهد، و ترشح K^+ را تقویت می کند. تمایل بالاتر نیازیدها جهت ایجاد هیپوکالمی می تواند ثانویه به هیپوکلسمی وابسته به تیازید باشد، برخلاف دیورتیک های قویس هنله که ایجاد هیپرکلسمی می کنند؛ افزایش جریان رو به پایین کلسمی درون مجرا در پاسخ به دیورتیک های قوس سبب مهار ENaC در سلول های اصلی می شود، بنابراین اختلاف پتانسیل منفی درون مجرای کاهش می یابد و دفع K^+ دیستال تضعیف می شود. دوزهای بالای آنتی بیوتیک های وابسته به پنی سیلین (نافی سیلین، دی کلوگزاسیلین، تیکارسیلین، اگزاسیلین، و کارپنی سیلین) می توانند دفع اجباری K^+ را در اثر فعالیت آنیون های غیرقابل جذب در دیستال نفرون، افزایش دهند. در نهایت چندین سم لوله ای کلیوی سبب از دست رفتن کلیوی K^+ و منیزیم می شوند و منجر به هیپوکالمی و هیپومنیزیمی می شوند؛ این داروها عبارت اند از آمینوگلیکوزیدها، آمفوتریسین، فوسکارنت، سیس پلاتین، و ایفوسفامید (مبحث "کمبود منیزیم و هیپوکالمی" را نیز در مباحث پیش رو مطالعه کنید).

آلدوسترون کانال های ENaC را در سلول های اصلی از طریق مکانیسم های متعدد سینرژیک فعال می سازد، در نتیجه نیروی پیش برنده جهت دفع K^+ را افزایش می دهد. در نتیجه، افزایش فعالیت زیستی آلدوسترون و/یا جهش های کسب کننده عملکرد در مسیرهای پیام رسانی

فامیلی «اتفاق می افتد، که معمولاً به دلیل جهش های جا^۱ در نواحی حساس به ولتاژ در داخل زیر واحد α_1 کانال های کلسمی نوع I یا کانال های اسکلتی Na^+ به وجود می آید؛ این جهش ها سبب ایجاد یک جریان غیرطبیعی از منافذ دریچه دار می شود که توسط هیپرپلاریزاسیون فعال می شود. TPP بیشتر در بیمارانی که نژاد آسیایی یا اسپانیایی دارند رخ می دهد؛ این استعداد مشترک در اصل به دلیل گوناگونی ژنتیکی در Kir2.6 است که در حقیقت یک کانال ماهیچه ای اختصاصی یون پتاسیم و پاسخ دهنده به هورمون تیروئید می باشد. بیماران مبتلا به TPP به طور تبیین با ضعف انتهایها و کمر بند شانه ای و لگنی مراجعه می کنند، دوره های فلج غالباً بین ساعات ۱ تا ۶ صبح اتفاق می افتد. علائم و نشانه های پرکاری تیروئید همیشه وجود ندارند. هیپوکالمی به طور معمول شدید است و تقریباً در تمام موارد به همراه هیپوفسفاتی و هیپومنیزیمی است. هیپوکالمی در TPP با فعال سازی مستقیم و غیرمستقیم $Na^+ / K^+ - ATPase$ نقش دارد که سبب افزایش برداشت K^+ توسط ماهیچه ها و سایر بافت ها می شود. افزایش فعالیت β -آدرنرژیک نقش مهمی دارند به طوری که دوزهای بالای پروپرانولول (3 mg/kg) به سرعت سبب برگشت هیپوکالمی، هیپوفسفاتی، و فلج عضلانی مرتبط می گردد.

دفع غیرکلیوی پتاسیم دفع K^+ از طریق تعریق، به جز در موارد ورزش شدید به طور تبیین پایین است. دفع مستقیم معدی یون پتاسیم در اثر ساکنش بینی - معدی و یا استفراغ نیز معمولاً حداقل ممکن است؛ به هر حال، الکاوز هیپرکلرامیک ایجاد شده سبب دفع ادراری پایدار پتاسیم^۲ می گردد که ثانویه به هیپرآلدوسترونیزم و دفع ادراری بی کربنات است که این به معنای دفع کلیوی K^+ می باشد. اسهال یک علت فراگیر مهم هیپوکالمی است که به سبب شیوع گسترده جهانی بیماری های اسهالی عفونی است. بیماری های غیر عفونی دستگاه گوارش مثل بیماری سلیاک، ایلئوسومی، آدنوم ویلوس، ویپوما، بیماری التهابی روده، انسداد کاذب کولون (سندرم اوگیلوی^۳)، و مصرف مزمن و نادرست داروهای مسهل نیز می توانند از علل قابل توجه هیپوکالمی باشند؛ مشخص شده است که ترشح بیش از حد پتاسیم در اثر تنظیم افزایشی کانال های BK در کولون به طور مستقیم در آسیب شناسی هیپوکالمی در بسیاری از این اختلالات نقش دارد.

علل اکتسابی هیپرآلدوسترونیسم اولیه شامل آدنوم های تولیدکننده آلدوسترون (APAها)، هیپرپلازی اولیه یا یک طرفه آدرنال (PAH)، هیپرآلدوسترونیسم ایدیوپاتیک (IHA) به دلیل هیپرپلازی دوطرفه آدرنال، و کارسینوم آدرنال؛ APA و IHA به ترتیب حدود ۶۰ تا ۴۰ درصد موارد تشخیص داده شده هیپرآلدوسترونیسم را تشکیل می دهند. جهش های سوماتیک اکتسابی در ژن *KCNJ5* با شیوع کمتر در ژن های *ATP1A1* (یک زیر واحد آلفای Na/K^+ ATPase) و *ATP2B3* (یک Ca^{2+} ATPase) را می توان در موارد APA تشخیص داد؛ همانند FH-III (به مطلب پیشین مراجعه شود)، دیپلاریزاسیون بیش از حد سلول های ناحیه گلومرولوزی آدرنال ناشی از این جهش ها به صورت پرولیفراسیون مفرط آدرنال و آزادسازی بیش از حد آلدسترون ظاهر می یابند.

اندازه گیری تصادفی فعالیت رنین پلاسما (PRA) و آلدوسترون یک ابزار کمک کننده غربالگری در بیماران مبتلا به هیپوکالمی و/یا فشارخون بالا است؛ که در آن اگر نسبت آلدوسترون به PRA بیش از ۵۰ باشد مطرح کننده هیپرآلدوسترونیسم اولیه است. هیپوکالمی و مصرف داروهای ضد فشارخون بالا می توانند نسبت آلدوسترون به PRA را از طریق سرکوب آلدسترون یا افزایش PRA تغییر دهند، و سبب ایجاد نسبت کمتر از ۵۰ در بیمارانی که در واقع به هیپرآلدوسترونیسم اولیه مبتلا هستند شوند؛ بنابراین، در صورت مشاهده چنین نتایجی باید همواره شرایط بالینی را مدنظر قرار داد.

تمایل گلوکوکورتیکوئید کورتیزول به گیرنده های مینرالوکورتیکوئید (MLR) برابر با آلدوسترون است، که توجیه کننده ایجاد فعالیت «شبه مینرالوکورتیکوئیدی» آن است. سلول های موجود در ناحیه حساس به آلدوسترون در قسمت های انتهایی نفرون به کمک آنزیم ۱۱-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز-۲ ($11\beta\text{HSD}-2$)، که با تبدیل کورتیزول به کورتیزون آن را غیرفعال می کند در مقابل فعال شدن "نامناسب" محافظت می شوند. کورتیزون کمترین تمایل را به گیرنده های مینرالوکورتیکوئید (MLR) داراست. در نتیجه جهش های مغلوب از دست دهنده عملکرد^۲ در ژن

وابسته به آلدوسترون با هیپوکالمی همراه است. افزایش آلدوسترون در گردش (هیپرآلدوسترونیسم) می تواند اولیه یا ثانویه باشد. افزایش سطح رنین در گردش در اشکال ثانویه هیپرآلدوسترونیسم به افزایش آنژیوتانسین II و در نتیجه آلدوسترون منجر می شود؛ تنگی شریان کلیه احتمالاً شایع ترین علت است (جدول ۴-۶۳). هیپرآلدوسترونیسم اولیه می تواند ژنتیکی یا اکتسابی باشد. افزایش فشارخون و هیپوکالمی در اثر افزایش ۱۱-دی اکسی کورتیکوسترون^۱ در گردش خون در بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال دیده می شود که حاصل نقایص موجود در دو استروئید ۱۱-بتا هیدروکسیلاز یا ۱۷-آلفا هیدروکسیلاز می باشد؛ کمبود ۱۱-بتا هیدروکسیلاز سبب بروز مردزایی و سایر نشانه های فزونی آندروژن می گردد، در حالی که کاهش استروئیدهای جنسی در کمبود ۱۷- α هیدروکسیلاز منجر به هیپوگنادیسم می شود.

فرم های اصلی هیپرآلدوسترونیسم منفرد اولیه ژنتیکی شامل هیپرآلدوسترونیسم خانوادگی نوع FH-II، که تحت عنوان هیپرآلدوسترونیسم قابل درمان با گلوکوکورتیکوئید نیز نامیده می شود (GRA) و هیپرآلدوسترونیسم های خانوادگی تیپ II و III (FHII و FHIII)، که در آن تولید آلدوسترون با تجویز گلوکوکورتیکوئید برون زاد سرکوب نمی شود. FH-I حاصل دو پلیکاسیون کایمیریک ژنی مابین ژن های همولوگ ۱۱-بتا هیدروکسیلاز (*CYP11B1*) و آلدوسترون سنتاز (*CYP11B2*) است که سبب الصاق قسمت پروموتور ۱۱-بتا هیدروکسیلاز پاسخ دهنده به هورمون ACTH به ناحیه رمزگذاری آلدوسترون سنتاز می گردد؛ این ژن کایمیریک تحت کنترل ACTH است و در نتیجه توسط گلوکوکورتیکوئیدها قابل سرکوب شدن است. FH-III در اثر جهش هایی در ژن *KCNJ5* ایجاد می شود که اصلاح کننده درونی کانال K^+ نوع چهار فعال شده توسط پروتئین G (*GIRK4*) را رمزگذاری می کند. این جهش ها سبب نفوذپذیر شدن کانال های جهش یافته *GIRK4* نسبت به سدیم می شوند، که آن نیز سبب دیپلاریزاسیون بیش از حد غشا در سلول های ناحیه گلومرولوزا در آدرنال و فعال سازی کانال های کلسیم دارای دریچه وابسته به ولتاژ می شود. جریان رو به داخل کلسیم ناشی از آن جهت ایجاد ترشح آلدوسترون و پرولیفراسیون سلولی کافی است و سبب آدنوم آدرنال و هیپرآلدوسترونیسم می شود.

1- 11-deoxycorticosterone

2- Loss-of-function

هستند؛ تظاهرات پایدارتر این سندرم شامل پاسخ کاهش یافته آلدوسترون به ACTH و کاهش دفع ادراری آلدوسترون می‌باشند.

از دست‌دادن قابلیت عملکرد انتقالی TALH و DCT در قطعات نفرون به ترتیب سبب ایجاد الکالوز هیپوکالمیک ارثی، سندرم بارتر (BS) و سندرم جیتلمن (GS) می‌گردد. بیماران مبتلا به فرم کلاسیک سندرم بارتر به‌طور تبیین در اثر کاهش قابلیت تغلیظ ادرار در کلیه‌ها دچار پرادراری و پرنوشی هستند. به علاوه ممکن است افزایش دفع ادراری کلسیم داشته باشند، و در ۲۰٪ موارد به هیپومینزیمی دچار گردند. سایر ویژگی‌ها شامل فعالیت افزایش یافته محور رنین - آنژیوتانسین - آلدسترون است. بیماران که به فرم پیش از تولد^۲ سندرم بارتر دچار هستند از اختلال شدید سیستمیکی رنج می‌برند که با دفع قابل توجه الکترولیت، پلی‌هیدرامنیوس، و افزایش دفع ادراری کلسیم به همراه نفروکلیسوز مشخص می‌شود؛ ساخت و دفع پروستاگلاندین کلیوی در این افراد به‌طور مشخصی افزایش یافته است، که عامل ایجاد اغلب علایم سیستمیک آنهاست. تاکنون ۵ ژن بیماری‌زاد سندرم بارتر شناخته شده‌اند، که عملکرد هر کدام از آنها به نحوی با انتقال تنظیم شده Na^+ ، K^+ و Cl^- در قسمت TALH در ارتباط است. در مقابل سندرم جیتلمن، از نظر ژنتیکی هموزن است و تقریباً به‌طور انحصاری به وسیله جهش‌های از دست‌دهنده عملکرد در ناقل‌های مشترک حساس به تیازید Cl^- - Na^+ در DCT ایجاد می‌شود. بیماران مبتلا به سندرم جیتلمن همواره هیپومینزیمی دارند و به‌طور بارزی دفع کلسیم ادراری پایین است در حالی که در سندرم بارتر به‌طور تبیین افزایش دفع ادراری کلسیم دیده می‌شود؛ بنابراین دفع ادراری کلسیم یک آزمون مهم تشخیصی در سندرم جیتلمن محسوب می‌شود. GS فنوتیپ خفیف‌تری در مقایسه با BS دارد؛ در هر صورت، بیماران مبتلا به سندرم جیتلمن ممکن است از کندروکالسیوز که ناشی از رسوب غیرطبیعی کریستال‌های کلسیم پیروفسفات دی‌هیدرات (CPPD) در غضروف مفصلی است، رنج ببرند (فصل ۳۳۹).

کمبود منیزیم و هیپوکالمی کمبود منیزیم اثرات مهاری بر فعالیت Na^+/K^+ -ATPase واقع بر روی عضلات دارد، که

11 β HSD-2 با فعالیت وابسته به کورتیزول MLR و سندرم فزونی واضح مینرالوکورتیکوئید همراه است (SAME)^۱، که با افزایش فشارخون، هیپوکالمی هیپرکلسی‌وری، و آلكالوز متابولیک، به همراه سطوح پایین PRA و آلدوسترون همراه است. سندرم مشابهی در اثر مهار بیوشیمیایی 11 β HSD-2 توسط اسید گلیسرآنتینیک/ گلیسرینینیک و/ یا کاربنوکسولون ایجاد می‌شود. اسید گلیسرینینیک یک نوع شیرین‌کننده طبیعی موجود در ریشه شیرین‌بیان می‌باشد، که به‌طور تبیین در شیره شیرین‌بیان و فرآورده‌های حاصل از آن یا به عنوان طعم‌دهنده به کار رفته در تنباکو و محصولات غذایی دریافت می‌شود.

در نهایت، هیپوکالمی ممکن است با افزایش سیستمیک گلوکوکورتیکوئیدها نیز ظاهر کند. در سندرم کوشینگ ناشی از افزایش ACTH هیپوفیز (فصل ۴۰۶) میزان بروز هیپوکالمی فقط ۱۰٪ است در حالی که در بیماران دچار ترشح نابجای ACTH شیوع هیپوکالمی ۶۰-۱۰۰٪ است علی‌رغم اینکه میزان بروز فشارخون بالا در هر دو حالت مشابه است. شواهد غیرمستقیم نشان می‌دهند که فعالیت کلیوی 11 β HSD-2 در بیماران مبتلا به ترشح نابجای ACTH در مقایسه با سندرم کوشینگ کاهش یافته است، که به سندرم SAME منجر می‌شود.

بالاخره نقایص موجود در مسیرهای متعدد انتقال لوله‌های کلیوی با هیپوکالمی همراه هستند. به عنوان مثال، جهش‌های از دست‌دهنده عملکرد در زیر واحدهای اسیدی‌کننده H^+ -ATPase در سلول‌های بینابینی آلفا سبب ایجاد اسیدوز لوله‌ای کلیوی هیپوکالمیک لوله پیچیده دور می‌شود، که مشابه بسیاری از اختلالات اکتسابی در قسمت‌های انتهایی نفرون است. سندرم لیدل حاصل جهش‌های غالب کسب‌کننده عملکرد در زیر واحدهای $ENaC$ است. جهش‌های همراه با بیماری چه به صورت مستقیم کانال را فعال کنند چه سبب حذف اثر مهاری آلدوسترون در بازبافت زیرواحدهای کانال اپیتلیال سدیم ($ENaC$) از غشای پلاسمایی گردند، نتیجه نهایی افزایش بیان کانال‌های فعال شده $ENaC$ در غشای پلاسمایی سلول‌های اصلی است. بیماران مبتلا به سندرم لیدل به‌طور کلاسیک با علایم فشارخون بالا همراه با هیپوکالمی مقاوم به اسپرونولاکتون ولی حساس به آمیلوراید تظاهر می‌کنند. فشارخون بالا و هیپوکالمی، تظاهرات متغیر فنوتیپ لیدل

1- Syndrom of apparent mineralocorticoid excess (SAME)

2- antenatal

تأثیرات اسید - باز هیپوکالمی می‌توانند در ایجاد آلکالوز متابولیک مشارکت نمایند. پرادراری در اثر هیپوکالمی به دلیل ترکیبی از پرنوشی مرکزی و نقص تغلیظ کلیوی مقاوم به AVP ایجاد می‌شود. تغییرات ساختاری در کلیه به دلیل هیپوکالمی، شامل آسیب واکولیزه کننده به نسبت اختصاصی در سلول‌های لوله نزدیک نفريت بينابینی، و کیست‌های کلیوی می‌باشند. هیپوکالمی همچنین فرد را مستعد آسیب حاد کلیه می‌کند و می‌تواند سبب سوق بیمار به سوی مراحل انتهایی بیماری کلیوی در بیماران دچار هیپوکالمی طولانی ناشی از اختلالات خوردن و/ یا مصرف نادرست مسهل شود. نقش هیپوکالمی و/ یا کاهش یون پتاسیم رژیم غذایی در پاتوفیزیولوژی و پیشرفت فشارخون بالا، نارسایی قلبی، و سکتة مغزی شناخته شده است. به عنوان مثال محدودیت غذایی کوتاه مدت K^+ در افراد سالم و بیماران مبتلا به فشارخون اساسی سبب القاء احتباس Na^+-Cl^- و فشارخون بالا می‌گردد. اصلاح هیپوکالمی به‌ویژه در بیماران مبتلا به فشارخون بالا که با دیورتیک‌ها درمان می‌شوند، اهمیت دارد که در این شرایط فشارخون با ایجاد و تثبیت وضعیت طبیعی پتاسیم بهتر می‌شود.

رویکرد تشخیصی علل هیپوکالمی معمولاً از شرح حال، معاینه فیزیکی، و/ یا آزمون‌های آزمایشگاهی اولیه شناخته می‌شوند. شرح حال باید بر داروهای دریافتی (به عنوان مثال مسهل‌ها، دیورتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها)، رژیم و عادات غذایی (مانند: شیرین بیان) و/ یا علائمی که پیشنهادکننده علت به خصوصی جهت هیپوکالمی باشند (به عنوان مثال: فلج دوره‌ای و اسهال) متمرکز باشد. در معاینه فیزیکی باید توجه ویژه‌ای به فشارخون، وضعیت حجمی، و نشانه‌های مطرح‌کننده اختلالات اختصاصی همراه با هیپوکالمی مثل هیپرتیروئیدی و سندرم کوشینگ معطوف داشت. ارزیابی اولیه آزمایشگاهی باید شامل الکترولیت‌ها، BUN، کراتینین، اسمولالیتة سرم، Ca^{2+} ، Mg^{2+} ، و شمارش کامل سلول‌های خونی، و pH، اسمولالیتة، کراتینین، و الکترولیت‌های ادراری باشد (شکل ۷-۶۳). وجود اسیدوز بدون شکاف آنیونی مطرح‌کننده اسیدوز لوله‌ای کلیوی هیپوکالمیک لوله پیچیده دور یا اسهال است؛ محاسبه شکاف

سبب کاهش ورود به درون سلول‌های عضلانی و در نتیجه افزایش دفع ادراری پتاسیم^۱ می‌شود. به علاوه کمبود ذخایر منیزیم سبب افزایش ترشح یون K^+ توسط نفرون‌های دیستال می‌گردد. این اثر در کاستن از بلوک جریان رو به خارج K^+ داخل سلولی وابسته به منیزیم از طریق کانال‌های ترشح‌کننده K^+ سلول‌های اصلی دخیل هستند (ROMK؛ شکل ۴-۶۳). در نتیجه بیماران مبتلا به هیپومنیزیمی از نظر بالینی نسبت به جایگزینی K^+ بدون اصلاح Mg^{2+} مقاوم هستند. قابل توجه است که وجود کمبود منیزیم نیز در همراهی با هیپوکالمی شایع است زیرا بسیاری از اختلالات در نفرون دیستال ممکن است سبب دفع پتاسیم و منیزیم شوند (فصل ۳۳۹)

ویژگی‌های بالینی هیپوکالمی اثرات برجسته‌ای بر سلول‌های عضلانی قلب، دستگاه اسکلتی، و روده‌ها دارد. به‌ویژه، هیپوکالمی یک عامل خطر عمده برای آریتمی‌های بطنی و دهلیزی است. هیپوکالمی با مکانیسم‌های مختلفی فرد را در معرض خطر مسمومیت با دیگوکسین قرار می‌دهد، که شامل کاهش رقابت میان یون مثبت پتاسیم (K^+) و دیگوکسین بر سر جایگاه‌های مشترک اتصال بر روی زیرواحد‌های $Na^+/K^+-ATPase$ قلبی می‌باشد. تغییرات الکتروکاردیوگرام در هیپوکالمی شامل امواج پهن و صاف T، نزول قطعه ST، و طولانی‌شدن QT می‌باشد؛ این تغییرات به‌ویژه در غلظت سرمی K^+ کمتر از 2.5 mmol/L بارزتر است. بنابراین هیپوکالمی می‌تواند یک عامل محرک مهم ایجاد آریتمی در بیماران دارای علل دیگر ژنتیکی یا اکتسابی طولانی شدن QT باشد. هیپوکالمی همچنین سبب هیپرپلاریزاسیون عضلات اسکلتی و در نتیجه اختلال ظرفیت دپلاریزاسیون و انقباض آنها شود؛ که ممکن است ضعف و حتی فلج عضلات را در پی داشته باشد. همچنین هیپوکالمی می‌تواند باعث ایجاد یک میوپاتی اسکلتی گردد که فرد را در معرض رابدومیولیز قرار می‌دهد. بالاخره، اثرات فلج‌کننده هیپوکالمی بر سلول‌های عضلات صاف روده‌ها می‌تواند سبب ایجاد ایلئوس روده گردد.

اثرات عملی هیپوکالمی بر روی کلیه‌ها می‌توانند شامل احتباس Na^+-Cl^- و یون بی‌کربنات، پرادراری، افزایش دفع ادراری فسفات، کاهش دفع ادراری سیتрат، و فعال‌سازی تولید کلیوی آمونیم باشند. احتباس بی‌کربنات و سایر

سکته مغزی در سنین جوانی (قبل از سن ۴۰ سالگی) داشته باشند، تحت بررسی قرار گیرند. افتراق اولیه سندرم لیدل ناشی از کانال‌های ENaC جهش یافته از SAME به دلیل جهش 11βHSD-2 (قسمت بالا را ببینید) - که در هر دو حالت هیپوکالمی و فشارخون بالا به همراه سطح سرکوب شده آلدوسترون وجود دارد - می‌تواند براساس یافته‌های بالینی صورت گیرد و سپس براساس آنالیز ژنتیکی اثبات شود. بیماران مبتلا به سندرم لیدل به آمیلوراید (مه‌ار ENaC) پاسخ می‌دهند، اما در اسپرونولاکتون اثری ندارد؛ در حالی که بیماران مبتلا به SAME به اسپرونولاکتون پاسخ می‌دهند.

هیپوکالمی

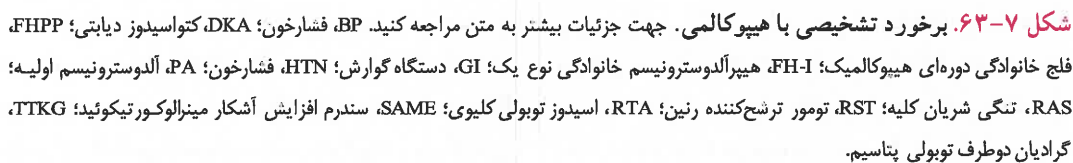
درمان

اهداف درمان در هیپوکالمی عبارت‌اند از پیش‌گیری از پیامدهای تهدیدکننده حیات و/یا جدی طولانی‌مدت، جایگزینی کمبود K^+ مربوطه، و تصحیح علل زمینه‌ای و یا کاهش هیپوکالمی در آینده. فوریت درمان وابسته به شدت هیپوکالمی، عوامل بالینی مرتبط (نظیر بیماری قلبی، درمان با دیگوسکین)، و میزان سرعت کاهش K^+ سرم است. بیماران مبتلا به طولانی بودن فاصله QT و/یا سایر عوامل خطر ساز ابتلا به آریتمی باید طی جایگزینی کمبود با پایش مداوم قلبی تحت نظر باشند. جایگزینی فوری ولی با دقت K^+ باید در بیماران مبتلا به هیپوکالمی شدید در اثر توزیع مجدد (غلظت K^+ پلاسمای کمتر از ۲/۵ میلی مول) و/یا در موارد بروز عوارض جدی مدنظر قرار گیرد؛ به هر حال، این رویکرد خطر بروز هیپرکالمی برگشتی را نیز پس از برطرف شدن حاد علت زمینه‌ای به دنبال خواهد داشت. در مواردی که فعالیت زیاده از حد سیستم سمپاتیک به عنوان عامل اصلی هیپوکالمی با توزیع مجدد در نظر گرفته می‌شود، به عنوان مثال در TPP، مصرف بیش از حد تتوفیلین، و آسیب حاد سر مقادیر درمانی بالای پروپرانولول (۳mg/kg) باید در نظر گرفته شود؛ این داروی بتاآدرنژیک غیراختصاصی هیپوکالمی برگشتی را بدون افزایش خطر هیپرکالمی اصلاح خواهد کرد.

درمان جایگزینی خوراکی با K^+ -Cl⁻ پایه اساسی درمان هیپوکالمی در نظر گرفته می‌شود. فسفات پتاسیم، به صورت خوراکی یا وریدی، ممکن است در بیماران مبتلا به

آنیونی اداری می‌تواند این دو را از هم افتراق دهد. دفع کلیوی K^+ با جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته قابل اندازه‌گیری است؛ در صورتی که دفع کلیوی K^+ در ۲۴ ساعت کمتر از ۱۵ میلی مول باشد، دلایل خارج کلیوی برای هیپوکالمی مطرح می‌شوند (شکل ۷-۶۳). در صورتی که تنها امکان تهیه یک نمونه نقطه‌ای تصادفی ادرار ممکن باشد، می‌توان از اسمولالیت^۲ سرم و ادرار جهت محاسبه گرادیان ترالوله‌ای (TTKG) K^+ استفاده کرد که باید در حضور هیپوکالمی کمتر از ۳ باشد (به مبحث "هیپرکالمی" نیز مراجعه شود). به‌طور جایگزین نسبت K^+ ادرار به کراتینین بالاتر از ۱۳mmol/g کراتینین (بیش از ۱/۵ میلی مول / میلی مول کراتینین) نشانه فزونی دفع کلیوی K^+ است. در بیماران مبتلا به هیپوکالمی ناشی از وجود یک آنیون غیرقابل جذب مانند آنتی‌بیوتیک‌ها یا HCO_3^- به‌طور معمول Cl⁻ ادراری کاهش می‌یابد. شایع‌ترین علل آلکالوز هیپوکالمیک مزمن عبارت‌اند از استفراغ پنهانی، سوءمصرف دیورتیک‌ها، و سندرم جیتلمن که از روی الگوی الکترولیت‌های ادراری قابل افتراق می‌باشند. بنابراین در بیماران هیپوکالمیک مبتلا به استفراغ ناشی از پرخوری Cl^- ادراری کمتر از ۱۰ میلی مول بر لیتر است؛ در GS به دلیل کاهش عملکرد ناقل مشترک Na^+ -Cl⁻ حساس به تیازید، Na^+ ، K^+ و Cl⁻ ادراری به‌طور پایدار بالا هستند، اما میزان آنها در موارد سوءمصرف دیورتیک‌ها کمتر بالا رفته و تغییرات بیشتری دارد. غربالگری ادرار از نظر دیورتیک‌های قوس همله و تیازیدها نیز می‌تواند جهت رد بیشتر احتمال سوءمصرف دیورتیک‌ها ضرورت یابد.

سایر آزمایشات، مثل Ca^{2+} ادرار، آزمون‌های عملکرد تیروئید، و/یا سطوح PRA و آلدوسترون نیز ممکن است در موارد خاصی لازم باشد. نسبت آلدوسترون پلاسما به PRA بیشتر از ۵۰ ناشی از سرکوب رنین در گردش و بالارفتن آلدوسترون در گردش، مطرح‌کننده تشخیص هیپرآلدوسترونیسم است. بیماران مبتلا به هیپرآلدوسترونیسم یا فزونی آشکار مینرالوکورتیکوئیدها ممکن است به بررسی‌های بیشتری نیاز داشته باشند، مانند: نمونه‌گیری از وریدهای آدرنال (فصل ۴۰۶) یا آزمایشات بالینی در دسترس جهت بررسی علل خاص ژنتیکی (مانند FH-I، SAME، سندرم لیدل). بنابراین بیماران مبتلا به هیپرآلدوسترونیسم اولیه باید از نظر ژن‌های کایمریک FH-I/GRA (قسمت بالا) در شرایطی که سن کمتر از ۲۰ سال، سابقه خانوادگی آلدوسترونیسم اولیه یا



عواملی همچون کارکرد کلیوی، داروهای مصرفی، بیماری‌های همراه مثل دیابت نیز باید مدنظر قرار گیرند تا خطر اصلاح بیش از حد به درستی تعیین شود. در غیاب توزیع مجدد غیرطبیعی K^+ ، کمبود کلی با K^+ سرم در ارتباط است بنابراین مقدار K^+ به ازاء هر 100 mmol/L کاهش در ذخایر کلی بدن در حدود 0.37 mM کاهش می‌یابد؛ از دست‌دادن $800\text{--}400\text{ mmol/L}$ در ذخایر کلی K^+ بدن به کاهش در K^+ سرم به میزان تقریبی 2 mM می‌انجامد. قابل توجه است به

قریب به یک درصد موارد رخ می‌دهد. که سبب افزایش قابل ملاحظه‌ای در خطر مرگ و میر می‌گردد. اگرچه توزیع مجدد و کاهش برداشت توسط بافت‌ها می‌تواند عامل ایجاد هیپرکالمی حاد باشد، اما کاهش دفع کلیوی یون پتاسیم شایع‌ترین علت زمینه‌ای است (جدول ۵-۶۳). دریافت بیش از حد K^+ یک علت نادر هیپرکالمی است زیرا کلیه‌ها دارای قابلیت انطباق جهت افزایش ترشح هستند؛ به هر حال دریافت از طریق رژیم غذایی می‌تواند در افراد مستعد مانند افراد دیابتی که به هیپورنینمیک هیپوآلدوسترونیسم دچار هستند و در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه تأثیر عمده‌ای در ایجاد هیپرکالمی داشته باشد. داروهایی که بر محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون تأثیر می‌گذارند نیز یکی از علل عمده هیپرکالمی به شمار می‌آیند.

هیپرکالمی کاذب هیپرکالمی باید از هیپرکالمی ساختگی یا "هیپرکالمی کاذب"، که در حقیقت یک افزایش ساختگی در K^+ سرم در نتیجه آزادسازی K^+ بعد و یا در خلال خون‌گیری وریدی است، افتراق داده شود. هیپرکالمی کاذب می‌تواند در شرایط فعالیت عضلانی بیش از حد، حین خون‌گیری وریدی (نظیر بستن مشت)، افزایش قابل ملاحظه رده‌های سلولی (ترمبوسیتوز، لکوسیتوز، و/یا ریتروسیتوز) به همراه جریان رو به خارج K^+ در شرایط آزمایشگاهی، اضطراب حاد در حین خون‌گیری وریدی به همراه آلکالوز تنفسی، و هیپرکالمی با مکانیسم توزیع مجدد رخ دهد. سرد کردن نمونه خون بعد از خون‌گیری وریدی علت دیگر هیپرکالمی کاذب است، که مکانیسم آن کاهش برداشت سلولی است؛ حالت متضاد این وضعیت افزایش برداشت K^+ توسط سلول‌ها در شرایط افزایش دمای محیط است، که سبب می‌شود میزان K^+ در بیماری که به هیپرکالمی مبتلاست طبیعی و/یا در بیماران نورموکالمیک به‌طور کاذب پایین گزارش شود. در نهایت زیرگروه‌های ژنتیکی متعددی برای هیپرکالمی کاذب ارثی شناخته شده‌اند که حاصل افزایش نفوذپذیری غیرفعال یون پتاسیم در اریتروسیت‌ها می‌باشند. به عنوان مثال، جهش در تعویض‌کننده‌های آنیونی گلبول‌های قرمز (AE1)، که توسط ژن *SLC4A1* رمزگذاری می‌شود (شرح داده شده‌اند که، منجر به کاهش انتقال آنیونی در گلبول‌های قرمز، کم‌خونی

دلیل تأخیر در توزیع مجدد پتاسیم به درون بخش‌های داخل سلولی، این کمبود باید به تدریج و ظرف ۴۸-۲۴ ساعت جایگزین شود و همراه با نظارت مکرر غلظت K^+ پلاسما باشد تا از جایگزینی بیش از حد گذرا و هیپرکالمی گذرا جلوگیری شود.

تجویز داخل وریدی باید به بیمارانی که قادر به دریافت گوارشی نیستند یا در صورت وجود عوارض شدید (فلج، آریتمی) محدود شود. Cl^- - K^+ داخل وریدی باید همواره به جای دکستروز در محلول‌های سالین تجویز شود زیرا محلول‌های حاوی دکستروز با القای افزایش انسولین به‌طور حاد هیپوکالمی را تشدید می‌کنند. دوز وریدی محیطی معمولاً ۴۰-۲۰ mmol/L از محلول Cl^- - K^+ در هر لیتر است؛ غلظت‌های بیشتر می‌تواند به علت فلبیت، تحریک، واسکلوژ باعث ایجاد درد موضعی گردد. در موارد هیپوکالمی شدید ($< 2/5 \text{ mmol/L}$) و/یا موارد شدید علامت‌دار، Cl^- - K^+ وریدی را می‌توان از طریق یک ورید مرکزی با پایش مداوم قلبی در شرایط مراقبت‌های ویژه با سرعت ۲۰-۱۰ mmol/h تجویز کرد؛ سرعت‌های بالاتر از این مقدار را باید برای موارد عارضه‌دار حاد تهدیدکننده حیات در نظر گرفت. مقادیر مطلق K^+ تجویزی جهت پیشگیری از انفوزیون غیر عمدی دوزهای بالا باید محدود گردد. (به‌طور مثال ۲۰ mmol در ۱۰۰ mL محلول سالین). وریدهای فمورال به این منظور ترجیح داده می‌شوند، زیرا انفوزیون وریدی از طریق جوگولار داخلی و یا مسیر مرکزی ساب‌کلاوین می‌تواند به‌طور حاد غلظت موضعی یون K^+ را بالا ببرد و هدایت قلبی را تحت تأثیر قرار دهد.

راهکارهای لازم جهت به حداقل رساندن دفع K^+ نیز باید در نظر گرفته شود. این راهکارها می‌تواند شامل به حداقل رساندن دوز دیورتیک‌های غیر نگه‌دارنده K^+ ، محدودیت دریافت Na^+ ، و مصرف ترکیبات مناسب از داروهای نگه‌دارنده K^+ و داروهای غیر نگه‌دارنده K^+ (به عنوان مثال: دیورتیک‌های قوس هنله به همراه مهارکننده‌های ACE) باشد.

هیپرکالمی

هیپرکالمی بنا به تعریف به سطح پلاسمایی پتاسیم $5/5 \text{ mmM}$ اطلاق می‌شود. که تا حدود ۱۰٪ بیماران بستری در بیمارستان را درگیر می‌کند؛ هیپرکالمی شدید ($FmM < 6$) در

- I. هیپرکالمی کاذب
 - الف. جریان رو به خارج سلولی: ترموسیتوز، اریتروسیتوز، لکوسیتوز، همولیز آزمایشگاهی
 - ب. نقائص ارثی در انتقال غشایی گلبول‌های قرمز
- II. جابه‌جایی از داخل به خارج سلول
 - الف. اسیدوز
 - ب. هیپراسمولالریته: مواد حاجب رادیوگرافی، دکستروز هیپر تونیک، مانیتول
 - پ. آنتاگونیست‌های β_2 -آدرنریک (داروهای غیر اختصاصی قلبی)
 - ت. دیگوکسین و گلیکوزیدهای وابسته (خرزهره زرد، گل انگستانه، بوفادینولید^۱)
 - ث. فلج دوره‌ای هیپرکالمیک
 - ج. لیزین، آرژنین، اسیملون آمینوکاربویک اسید (مشابه از لحاظ ساختمان و شارژ مثبت)
 - چ. سوکسینیل کولین: آسیب حرارتی، آسیب عصبی عضلانی، آنروپی ناشی از عدم استفاده از عضله^۲، موکوزیت، یا بی‌حرکتی طولانی مدت
 - ح. لیز سریع تومور
- III. دفع ناکافی
 - الف. مهار محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون؛ ↑ خطر هیپرکالمی در مواقعی که به صورت ترکیبی تجویز می‌شوند.
 ۱. مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین
 ۲. مهارکننده‌های رنین: آلیسکیرین [در ترکیب با مهارکننده‌های ACE یا بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARB)ها]
 ۳. ARBها
 ۴. بلوک‌کننده‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی: اسیرونولاکتون، ایلرنون، دروزیرنون
 ۵. بلوک ENaC: آمیلوراید، تربامترن، تری‌متوپریم، پنتامیدین نافاموستات
 - ب. کاهش تحویل به لولهٔ پیچیدهٔ دور
 ۱. نارسایی احتقانی قلب
 ۲. کمبود حجم
 - پ. هیپوآلدوسترونیزم هیپررینمیک
 ۱. بیماری‌های اولیه‌ای بینابینی: لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)، آنمی سیکل سل، اروپاتی انسدادی
 ۲. دیابت، نفروپاتی دیابتی
 ۳. داروها: داروهای التهابی غیراستروئیدی (NSAID)ها، مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2)، بنابلوکرها سیکلوسپورین، تاکرولیموس
 ۴. بیماری‌های مزمن کلیه، سن بالا
 ۵. هیپوآلدوسترونیزم کاذب نوع ۲: نقص در WNK۱ یا WNK۴ کیناز، Kelch-like3 (KLHL3)، یا Cullin3 (CUL3)
 - ت. مقاومت کلیه به مینرالوکورتیکوئید
 ۱. بیماری‌های اولیه‌ای بینابینی: SLE، آمیلوئیدوز، کم‌خونی سیکل سل، اروپاتی انسدادی، متعاقب نکرور حاد اولیه‌ای
 ۲. علل ارثی: هیپوآلدوسترونیزم کاذب نوع یک، نقص در گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی یا ENaC
 - ث. نارسایی پیشرفته کلیه
 ۱. بیماری مزمن کلیه
 ۲. بیماری مرحله انتهایی کلیه
 ۳. آسیب حاد الیگوریک کلیه
 - ج. نارسایی اولیه آدرنال
 ۱. خودایمنی: بیماری آدیسون، اندوکرینوپاتی چند غده‌ای
 ۲. عفونی: HIV، وبروس سیتومگال، سل، عفونت قارچی منتشر
 ۳. ارتشاحی: آمیلوئیدوز، بدخیمی، بدخیمی‌های مناسباتیک
 ۴. مرتبط با دارو: هپارین، هپارین با وزن مولکولی کم
 ۵. ارثی: هیپوپلازی مادرزادی آدرنال، هیپرپلازی مادرزادی لیپوئید، کمبود ساخت آلدوسترون
 ۶. خونریزی یا انفارکتوس آدرنال، شامل موارد سندرم آنتی‌فسفولیپید

همولیتیک، اکتساب یک وضعیت جدید نشست K^+ به واسطه AE1، و هیپرکالمی کاذب می‌گردند.

توزیع مجدد و هیپرکالمی چندین مکانیسم مختلف می‌توانند سبب القای یک جریان خروجی K^+ داخل سلولی به خارج و هیپرکالمی شوند. اسیدمی باعث برداشت سلولی H^+ و جریان رو به خارج K^+ می‌شود. چنین تصور می‌شود که تعویض مؤثر $H^+ - K^+$ سبب کمک به حفظ pH خارج سلولی می‌شود. قابل توجه است که این تأثیر اسیدوز محدود به اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی افزایش نیافته، و به میزان کمتر اسیدوز تنفسی می‌باشد؛ هیپرکالمی ناشی از شیفت پتاسیم از داخل سلول به خارج آن تحت تأثیر اسیدوز، در موارد اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی بالا مانند اسیدوز لاکتیک و کتواسیدوز رخ نمی‌دهد. هیپرکالمی ناشی از مصرف مانیتول هاپیرتونیک، سالین هاپیرتونیک و ایمونرگلوبولین داخل وریدی ناشی از پدیده "کشیده شدن توسط حلال" به علت حرکت آب به خارج از سلول در جهت گرادیان اسموتیک است. بیماران دیابتی نیز در پاسخ به تجویز گلوکز هیپرتونیک وریدی در شرایطی که بدون انسولین کافی تجویز شود، مستعد هیپرکالمی اسموتیک می‌گردند. آمینواسیدهای کاتیونی به‌ویژه لیزین، آرژنین، و داروی ساختاری مرتبط اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید، سبب جریان رو به خارج یون پتاسیم و هیپرکالمی از طریق تعویض مؤثر کاتیون - K^+ می‌شوند که چگونگی و ماهیت این پدیده به‌طور کامل شناخته شده نیست. دیگوکسین با مهار $Na^+/K^+-ATPase$ ، برداشت K^+ توسط عضلات اسکلتی را مختل می‌سازد. بنابراین هیپرکالمی یک عارضه قابل پیش‌بینی به دنبال مصرف مقادیر بیش از حد دیگوکسین است. گلیکوزیدهایی که از لحاظ ساختاری مرتبط هستند در گیاهانی خاص (نظیر خرزهره زرد، انگشتانه) و در بدن وزغ *Canetoad* و وزغ *Bufo marinus* (ماده استروئیدی بوفادینولید) وجود دارند. بنابراین خوردن این مواد و فرآورده‌های آنها نیز می‌تواند از علل هیپرکالمی باشد. و بالاخره، یون‌های فلورید نیز با $Na^+/K^+-ATPase$ را مهار می‌کنند، و در نتیجه مسمومیت با فلورید به‌طور تیبیک با هیپرکالمی در ارتباط است.

سوکسینیل‌کولین سلول‌های عضلانی را دپلاریزه می‌سازد، و سبب جریان رو به خارج K^+ از خلال گیرنده‌های

استیل‌کولین می‌گردد (AChR ها). مصرف این ماده در بیماران دچار آسیب حرارتی پایدار، آسیب عصبی عضلانی، در موارد آتروفی در اثر عدم استفاده از عضله، موکوزیت، یا بی‌حرکتی طولانی مدت ممنوع است. این اختلالات در ایجاد یک افزایش قابل ملاحظه و توزیع مجدد AChR ها در غشای پلاسمایی سلول‌های عضلانی مشترک هستند؛ دپلاریزاسیون AChR هایی که تنظیم افزایشی یافته‌اند توسط سوکسینیل‌کولین منجر به جریان رو به خارج و بیش از حد K^+ از خلال کانال‌های کاتیونی وابسته به گیرنده می‌گردد، که در نهایت منجر به هیپرکالمی حاد می‌شود.

هیپرکالمی در اثر دریافت بیش از حد یا نکرور بافتی افزایش در دریافت K^+ حتی مقادیر کم می‌تواند سبب ایجاد هیپرکالمی شدید در بیماران گردد که دارای عوامل مستعدکننده ابتلا به هیپرکالمی هستند؛ بنابراین بررسی رژیم غذایی یک مسئله مهم و ضروری است. غذاهای غنی از پتاسیم شامل گوجه‌فرنگی، موز، و مرکبات؛ منابع مخفی پتاسیم، به‌خصوص نمک با جایگزینی K^+ می‌توانند نقش مهمی در ایجاد هیپرکالمی داشته باشند. علل درمان‌زاد شامل جایگزینی ساده و بیش از حد $K^+ - Cl^-$ یا تجویز داروهای حاوی پتاسیم (مثل پنی‌سیلین‌های حاوی K^+) به بیماران مستعد است. انتقال گلبول‌های قرمز خون یکی از عوامل شناخته شده هیپرکالمی است، که به‌طور تیبیک در شرایط تزریق خون با حجم زیاد (massive) رخ می‌دهد. بالاخره نکرور بافتی شدید به‌طور مثال در سندرم حاد لیز تومور و رابدومیولیز، به‌طور قابل پیش‌بینی سبب هیپرکالمی ناشی از آزادسازی K^+ داخل سلولی می‌گردند.

هیپوآلدوسترونیسم و هیپرکالمی آزادسازی آلدوسترون از غده آدرنال می‌تواند در اثر هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک، یا کمبود ایزوله ACTH (هیپوآلدوسترونیسم ثانویه) کاهش یابد. هیپوآلدوسترونیسم اولیه ممکن است ژنتیکی یا اکتسابی باشد (فصل ۴۰۶) اما به‌طور شایعی در ارتباط با بیماری‌های خودایمنی به صورت بیماری آدیسون یا در ترکیب اندوکرینوپاتی‌های چند غده‌ای دیده می‌شود. در حال حاضر HIV به عنوان شایع‌ترین علت عفونی نارسایی غده

PHA-I نوع مغلوب از دفع نمک، افت فشارخون، و هیپرکالمی در تمام طول عمر خود رنج می‌برند، در حالی که فنوتیپ اتوزوم غالب PHA-I ناشی از نقص عملکرد MLR در دوران بزرگسالی بهتر می‌شود. هیپوآلدوسترونیسم کاذب نوع II (PHA-II)، که تحت عنوان فشارخون بالای ارثی توأم با هیپرکالمی نیز نامیده می‌شود) از هر لحاظ تصویر آینه‌ای سندرم جیتلن است که در اثر از دست رفتن عملکرد NCC که ناقل مشترک $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ حساس به تیازید است ایجاد می‌شود (قسمت فوق را ببینید)؛ فنوتیپ بالینی شامل افزایش فشارخون، هیپرکالمی، اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک، سطح آلدوسترون و PRA سرکوب شده، افزایش دفع ادراری کلسیم، و کاهش دانسیته استخوان می‌باشد. بنابراین PHA-II در حقیقت به صورت یک جهش ژنی کسب‌کننده عملکرد در NCC رفتار می‌کند، و درمان با تیازیدها سبب بهبود کامل فنوتیپ بالینی می‌گردد، هرچند ژن NCC به طور مستقیم در PHA-II درگیر نیست. این مسئله حاصل جهش‌هایی در WNR1 و WNK4 سرین ترئونین کینازها یا جریان رو به بالای (KLHL3) (KLHL3) و Kelch-lik3 (CUL3) و Cullin3 دو جزء کمپلکس E3 یوئیکوتینین لیگاز است که این کینازها را تنظیم می‌کند؛ این پروتئین‌ها در مجموع فعالیت NCC را تنظیم می‌کنند، و سبب فعال‌سازی ناقل مرتبط با PHA-II می‌شوند.

هیپرکالمی مرتبط با داروها اکثر داروهای مرتبط با هیپرکالمی سبب مهار بعضی از اجزاء محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون می‌گردند. مهارکننده‌های ACE، بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، مهارکننده‌های رنین، و MLRها علل قابل پیش‌بینی و شایع هیپرکالمی هستند، به خصوص در مواقعی که به صورت ترکیبی تجویز گردند. قرص‌های خوراکی ضدبارداری یاسمین^۱ ۲۸ محتوی پروژستین دروز پیرنون هستند سبب مهار MLR می‌گردند و می‌توانند سبب به وجود آمدن هیپرکالمی در افراد مستعد گردند. سیکلوسپورین، تاکرولیموس، NSAIDها، و مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز^۲ (COX-2) با مکانیسم‌های متعددی سبب هیپرکالمی می‌گردند اما همگی

آدرنال بر سل پیشی گرفته است. درگیری آدرنال در بیماری HIV معمولاً به صورت تحت بالینی است؛ به هر حال بعضی عوامل همچون استرس، مصرف داروهایی مثل کتوکوناژول که ساخت استروئید را مهار می‌کند، یا قطع ناگهانی داروهای استروئیدی مانند مژسترون، ممکن است سبب تسریع نارسایی آدرنال گردد.

وضعیت هیپوآلدوسترونیسم هیپورنیمیک در زیرگروه‌های خاصی از بیماران که معمولاً با یکدیگر هم‌پوشانی دارند یک عامل بسیار شایع مستعدکننده هیپرکالمی به شمار می‌آید، شامل: بیماران مبتلا به دیابت، افراد مسن، و بیماران مبتلا به نارسایی کلیه. به طور کلاسیک، این بیماران باید PRA و آلدوسترون سرکوب شده داشته باشند؛ حدود ۵۰٪ این بیماران یک اسیدوز همراه با کاهش دفع کلیوی NH_4^+ دارند، همچنین شکاف آنیونی ادراری در این گروه مثبت، و pH ادرار کمتر از ۵/۵ است. اکثر بیماران ازدیاد حجم دارند، و سطح در گردش پپتید ناتیوریوتیک دهلیزی (ANP) در آنها به طور ثانویه بالا است که سبب مهار آزادسازی رنین از کلیه‌ها و آلدوسترون از غده آدرنال می‌گردد.

بیماری کلیوی و هیپرکالمی بیماری کلیوی مزمن و بیماری کلیوی مرحله نهایی از علل بسیار شایع هیپرکالمی به دلیل کمبود یا فقدان نفرون‌های دارای عملکرد می‌باشند. هیپرکالمی در آسیب حاد کلیوی الیگوریک شایع تر است؛ میزان جریان لوله‌ای در لوله پیچیده دور و تحویل Na^+ عوامل محدودکننده کم‌اهمیت‌تری در نارسایی غیروالیگوریک هستند. هیپرکالمی بدون تناسب با میزان GFR در بیماری‌های لوله‌ای بینابینی که قسمت‌های انتهایی نفرون را درگیر می‌سازند مثل آمیلوئیدوز، انمی سیکل سل، نفریت بینابینی، و اوروپاتی انسدادی نیز مشاهده می‌شود.

علل ارثی کلیوی هیپرکالمی از نظر ویژگی‌های بالینی هم‌پوشانی زیادی با هیپوآلدوسترونیسم دارند، به همین دلیل از نظر تشخیصی به آنها هیپوآلدوسترونیسم کاذب^۱ (PHA) گفته می‌شود. PHA-I دارای دو فرم اتوزوم مغلوب و اتوزوم غالب است. نوع اتوزوم غالب به دلیل جهش‌های از دست‌دهنده عملکرد در MLR ایجاد می‌شود؛ نوع مغلوب حاصل ترکیبات مختلفی از جهش‌ها در سه زیر واحد ENaC است، که منجر به اختلال در فعالیت کانال‌های Na^+ در سلول‌های اصلی و سایر بافت‌ها می‌گردد. بیماران مبتلا به

1- Pseudohypoadosteronism

2- Yasmin-28

شود که با بلوک کاذب شاخه راست دسته هیس و بالارفتن قطعه ST با تحذب پایدار در دست کم دو لید جلوی قلبی شود. این نشانه بورگادی مربوط به هیپرکالمی در بیماران به شدت بدحال مبتلا به هیپرکالمی شدید رخ می دهد و می توان براساس عدم وجود امواج P، پهن شدن قابل توجه QRS، و غیرطبیعی بودن محور QRS آن را از نوع ژنتیکی سندرم بورگادا افتراق داد. به طور کلاسیک، تظاهرات الکتروکاردیوگرافیک هیپرکالمی از امواج بلند نوک تیز T ($5-6/\Delta mM$)، تا از بین رفتن امواج P ($5-7/\Delta mM$)، تا پهن شدن کمپلکس QRS ($7-10 mV$)، و در نهایت یک موج با الگوی سینوسی (بیش از $10 mV$) متفاوت است. به هر حال این تغییرات به طور بارزی به خصوص در بیماری مزمن کلیه یا بیماری مرحله نهایی کلیه غیرحساس شناخته شده اند.

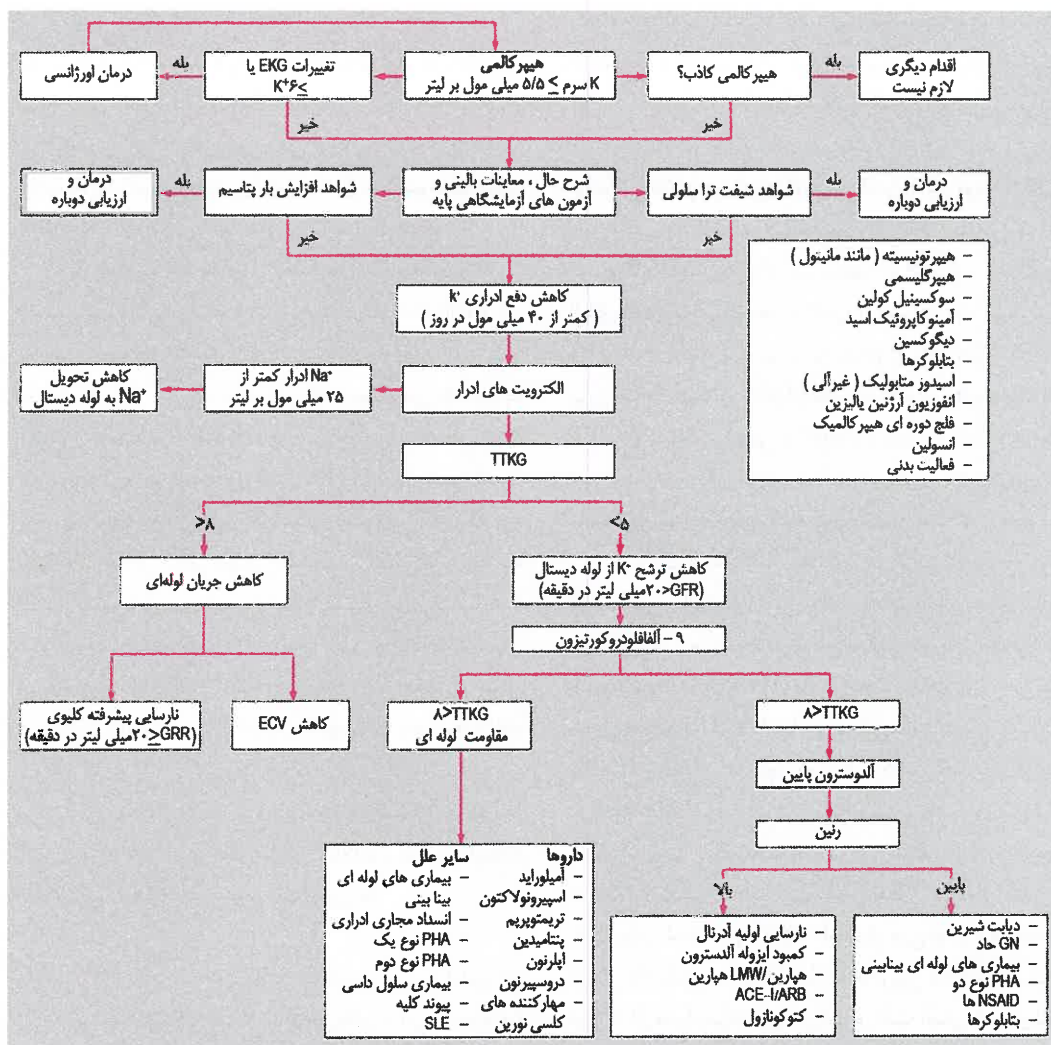
هیپرکالمی به دلایل مختلفی می تواند با فلج بالارونده نیز تظاهر نماید؛ که از این حالت تحت عنوان فلج ثانویه هیپرکالمیک جهت افتراق آن از فلج دوره ای خانوادگی هیپرکالمیک یا (HYPP) یاد می شود. تظاهرات آن می تواند شامل فلج دیافراگم و نارسایی تنفسی باشد. بیماران مبتلا به HYPP خانوادگی در طول دوره هیپرکالمی ناشی از افزایش دریافت خوراکی K^+ یا استراحت متعاقب ورزش های سنگین، دچار ضعف میو پاتیک می شوند. دیپلاریزاسیون عضلات اسکلتی در اثر هیپرکالمی نقص غیرفعال شدن در کانال های اسکلتی Na^+ را آشکار می سازد که حاصل جهش های اتوزوم غالب ایجاد شده در ژن $SCN4A$ است که این کانال ها را رمزگذاری می کند و علت اصلی این بیماری می باشد.

در درون کلیه هیپرکالمی دارای اثراتی منفی بر توانایی دفع بار اسید توسط کلیه ها است، بنابراین هیپرکالمی به خودی خود در ایجاد اسیدوز متابولیک مشارکت دارد. بخشی از این عارضه به نظر می رسد به دلیل رقابت میان K^+ و NH_4^+ برای بازجذب توسط TALH و به دنبال آن چند برابر شدن جریان مخالف است، که در نهایت گرادیان مدولاری کلیه را جهت دفع NH_3/NH_4 توسط قسمت های انتهایی نفرون کاهش می دهد. بدون در نظر گرفتن مکانیسم زمینه ای، ایجاد دوباره وضعیت طبیعی پتاسیم در بسیاری از موارد اسیدوز متابولیک هیپرکالمیک را اصلاح خواهد کرد.

در توانایی ایجاد حالت هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک مشابه یکدیگر هستند. لازم به ذکر است که اکثر داروهایی که محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون را تحت تأثیر قرار می دهند، می توانند پاسخ موضعی آدرنال را به هیپرکالمی بلوک نمایند، در نتیجه سبب تضعیف اثر مستقیم هیپرکالمی در تحریک آزادسازی آلدوسترون پلاسما می شوند.

مهار فعالیت کانال های اپی تلیالی رآسی سدیم در نفرون دیستال توسط آمیلوراید و سایر دیور تیک های نگه دارنده یون پتاسیم سبب ایجاد هیپرکالمی می شوند، که اغلب با اسیدوز وابسته به ولتاژ هیپرکلرمیک و/ یا هیپوناترمی همراه با کاهش حجم همراه است. آمیلوراید از لحاظ ساختمانی شبیه آنتی بیوتیک های تری متوپریم (TMP) و پنتامیدین است، که سبب بلوک کانال های اپی تلیالی سدیم (ENaC) نیز می گردند؛ عوامل خطر جهت ایجاد هیپرکالمی وابسته به TMP شامل دوز تجویزی، نارسایی کلیه، و هیپوآلدوسترونیسم همراه با سطوح پایین رنین است. مهار غیرمستقیم ENaC در غشاء پلاسمایی نیز یکی از علل هیپرکالمی وابسته به دارو است؛ نافاموستات یک مهارکننده پروتئاز که در برخی کشورها جهت درمان پانکراتیت به کار برده می شود، اثر پروتئازهای کلیوی القا شده توسط آلدوسترون را که سبب فعال سازی ENaC از طریق ایجاد شکاف پروتئولیتیک می شوند، مهار می کند.

ویژگی های بالینی هیپرکالمی به دلیل اثرات قلبی آن یک فوریت پزشکی است. آریتمی های قلبی همراه با هیپرکالمی شامل برادی کاردی سینوسی، ایست سینوسی، ریتم ایدئوونتریکلر آهسته، تاکی کاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی، و آسیستول می باشند. افزایش اندک یون پتاسیم خارج سلولی فاز رپلاریزاسیون پتانسیل عمل قلبی را تحت تأثیر قرار می دهد، و منجر به ایجاد تغییراتی در شکل ظاهری موج T می گردد؛ افزایش بیشتر در غلظت پلاسمایی K^+ سبب سرکوب هدایتی داخل قلب، همراه با طولانی شدن پیشرونده فاصله های PR و QRS می گردد. هیپرکالمی شدید منجر به محو شدن موج P و پهن شدن پیشرونده کمپلکس QRS می گردد؛ ایجاد یک ریتم سینوسی بطنی با موج سینوسی نشان دهنده قریب الوقوع بودن فیبریلاسیون بطنی یا آسیستول است. هیپرکالمی همچنین می تواند سبب ایجاد الگوی نوع یک بروگادا در الکتروکاردیوگرام (ECG)



شکل ۸-۶۳. برخورد تشخیصی با هیپرکالمی. ACE-I، آنزیم مهارکننده مبدل آنژیوتانسین؛ GN، حاد، گلومرولونفریت حاد؛ ARB، بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II؛ ECG، الکتروکاردیوگرام؛ ECV، حجم مؤثر در گردش؛ GFR، سرعت فیلتراسیون گلومرولار؛ LMW، هپارین، هپارین با وزن مولکولی کم؛ PHA، هیپوآلدوسترونیسم؛ SLE، لوپوس اریتماتوی سیستمیک؛ TTKG، گرادیان دوطرف توبولی پتاسیم.

کراتینین، اسمولالیت سرم، Mg^{2+} و Ca^{2+} ، CBC، و pH ادراری باشد. یک غلظت Na^+ ادراری $> 20 \text{ mM}$ بیان گر این مطلب است که کاهش تحویل Na^+ به قسمت های انتهایی نفرون یک عامل محدودکننده در دفع K^+ است؛ جایگزینی حجم با سالین ۰/۹٪ یا درمان با فورسماید ممکن است در کاهش غلظت پلاسمایی K^+ مؤثر باشد. اسمولالیت سرم و ادرار جهت محاسبه TTKG الزامی است (شکل ۸-۶۳).

رویکرد تشخیصی اولویت اولیه در درمان هیپرکالمی ارزیابی فوریت درمان است، که با بررسی های جامع جهت تعیین علت هیپرکالمی دنبال می گردد (شکل ۸-۶۳). شرح حال و معاینه فیزیکی باید بر داروهای دریافتی، رژیم غذایی، و مکمل های غذایی، عوامل خطر نارسایی کلیه، کاهش برون ده ادراری، فشارخون، و وضعیت حجمی متمرکز باشد. آزمایشات اولیه باید شامل الکترولیت ها، BUN،

۱۰۰CC محلول دکستروز ۵٪ در آب اضافه کرد و جهت اجتناب از هیپرکالمی حاد طی ۳۰-۲۰ دقیقه انفوزیون نمود.

۲. کاهش سریع غلظت K^+ پلاسما به وسیله توزیع مجدد به داخل سلول‌ها. انسولین غلظت پلاسمایی K^+ را با رانش K^+ به داخل سلول‌ها کاهش خواهد داد. دوز توصیه شده ۱۰ واحد انسولین رگولار داخل وریدی است که بلافاصله با تزریق ۵۰CC دکستروز ۵۰٪ ($D_{50}W$ ، معادل ۲۵ گرم گلوکز تام) دنبال می‌شود؛ تأثیر دارو ظرف ۱۰ تا ۲۰ دقیقه آغاز می‌شود، طی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه به حداکثر می‌رسد، و به مدت ۴ تا ۶ ساعت باقی می‌ماند. دوز یک جای سرم قندی ۵۰٪ بدون انسولین هرگز درمان مناسبی نیست زیرا به دلیل اثرات اسموتیک گلوکز هیپرتونیک به صورت حاد سبب تشدید هیپرکالمی می‌گردد. هیپوگلیسمی عارضه شایعی در تجویز انسولین به همراه گلوکز است؛ بنابراین متعاقب آن باید با انفوزیون دکستروز ۱۰٪ با سرعت ۷۵-۵۰ mL باقی می‌ماند، و غلظت گلوکز پلاسما به طور دقیق تحت پایش قرار می‌گیرد. در افراد دچار هیپرکالمی که غلظت گلوکز در آنها $\leq 250 \text{ mg/dL}$ است، انسولین باید بدون سرم قندی و همراه کنترل دقیق گلوکز تجویز شود. β_2 -آگونیست‌ها، که شایع‌ترین آنها آلبوترول است، داروهای مؤثر ولی کم‌کاربردی در درمان حاد هیپرکالمی هستند. آلبوترول و انسولین به همراه گلوکز یک اثر تجمعی بر غلظت پلاسمایی K^+ دارند؛ به هر حال حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا به بیماری مرحله انتهایی کلیه (ESRD) به اثرات β_2 آگونیست‌ها مقاوم‌اند؛ بنابراین، این داروها نباید بدون تجویز انسولین مورد استفاده قرار گیرند. دوز توصیه شده برای آلبوترول استنشاقی ۲۰-۱۰ mg از آلبوترول نبولاریزه در ۴ میلی‌لیتر نرمال سالین است که طی مدت ۱۰ دقیقه استنشاق می‌گردد؛ تأثیر دارو طی ۳۰ دقیقه آغاز می‌شود، در مدت ۹۰ دقیقه به حداکثر اثر خود می‌رسد، و طول مدت تأثیر آن ۶-۲ ساعت است. هیپرگلیسمی و افزایش ضربان قلب از عوارض جانبی درمان است؛ داروهای β_2 -آگونیست در بیماران مبتلا به هیپرکالمی همراه با مشکلات قلبی شناخته شده باید با احتیاط تجویز گردد.

مقادیر مورد انتظار برای TTKG، بیشتر براساس داده‌های شرح حال استوار است که در حضور هیپوکالمی معمولاً کمتر از ۳ و در موارد هیپرکالمی بیشتر از ۷-۸ است. TTKG براساس فرمول زیر محاسبه می‌شود

$$TTKG = \frac{[K^+]_{\text{ادرار}} \times \text{osmoL}_{\text{ادرار}}}{[K^+]_{\text{سرم}} \times \text{osmoL}_{\text{سرم}}}$$

هیپرکالمی

درمان

تظاهرات الکتروکاردیوگرافی هیپرکالمی باید به عنوان یک فوریت پزشکی در نظر گرفته شوند و درمان به سرعت آغاز گردد. به هر حال، در مورد بیماران مبتلا به هیپرکالمی قابل توجه (غلظت K^+ پلاسمایی $\leq 6.5 \text{ mEq/L}$) در غیاب تغییرات ECG نیز باید درمان شدید مدنظر قرار گیرد زیرا تغییرات ECG در پیش‌بینی احتمال مسمومیت قلبی ارزش کمی دارد. درمان سریع هیپرکالمی شامل بستری در بیمارستان، پایش مداوم قلب، و درمان فوری است. درمان هیپرکالمی به سه مرحله تقسیم می‌گردد:

۱. خنثی‌سازی فوری اثرات قلبی هیپرکالمی. تجویز کلسیم داخل وریدی جهت محافظت از قلب و سایر اقدامات جهت اصلاح هیپرکالمی انجام می‌گردند. کلسیم آستانه پتانسیل عمل را بالا می‌برد و تحریک‌پذیری سلول را بدون تغییر در پتانسیل استراحت غشا کاهش می‌دهد. تجویز کلسیم با بازگرداندن تفاوت بین پتانسیل استراحت و پتانسیل‌های آستانه بلوک دیپلاریزاسیون ناشی از هیپرکالمی را برطرف می‌سازد. دوز توصیه شده ۱۰ mL از کلسیم گلوکونات ۱۰٪ (۳-۴ سی‌سی از کلرید کلسیم)، است که به صورت داخل وریدی طی ۲ تا ۳ دقیقه همراه با پایش قلبی انفوزیون می‌گردد. تأثیر انفوزیون دارو طی ۳-۱ دقیقه آغاز می‌شود و ۶۰-۳۰ دقیقه طول می‌کشد؛ در صورتی که تغییری در یافته‌های ECG رخ ندهد یا در صورتی که بعد از بهبودی اولیه عود وجود داشته باشد همین دوز تکرار می‌شود. هیپرکالمی سمیت قلبی دیگوکسین را تقویت می‌کند بنابراین کلسیم داخل وریدی باید در بیمارانی که این دارو را دریافت می‌کنند، با احتیاط شدید مصرف شود. در صورت ضرورت تجویز آن می‌توان ۱۰ mL از گلوکونات کلسیم ۱۰٪ را به

مصرف SPS که گاهی تنها راه درمان مناسب یا در دسترس جهت برداشت پتاسیم است، باید در مقابل آغاز تأخیری اثر آن مورد سنجش قرار گیرد. در صورت امکان باید به جای SPS از درمان‌های دیگر جهت کنترل حاد هیپرکالمی استفاده گردد (نظیر درمان توزیع مجدد شدید، انفوزیون بی‌کربنات ایزوتون، دیورتیک‌ها، و/یا همودیالیز).

درمان با سالین داخل وریدی می‌تواند در بیماران مبتلا به کاهش حجم به همراه اولیگوری که تحویل Na^+ به قسمت انتهایی نفرون در آنها کاهش یافته است و با کاهش دفع K^+ کلیوی همراه است، مفید واقع شود. در بیماران دچار افزایش حجم یا افرادی که حجم آنها جایگزین شده است و عملکرد کلیوی آنها برای پاسخ دیورتیک کافی است می‌توان از دیورتیک‌های قوس هنله و تیازیدها جهت کاهش غلظت K^+ پلاسما استفاده کرد؛ این عمل ممکن است نیاز به همراهی با تجویز سالین داخل وریدی یا بی‌کربنات ایزوتونیک جهت دستیابی یا حفظ وضعیت حجمی طبیعی داشته باشد.

همودیالیز کارآمدترین و قابل اعتمادترین روش جهت کاهش غلظت K^+ پلاسما است؛ تأثیر دیالیز صفاقی به‌طور قابل توجهی کمتر است. بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیوی نیاز به یک راه وریدی اورژانسی موقت جهت انجام همودیالیز دارند که با خطر همراه است؛ در مقابل، بیماران مبتلا به ESRD یا بیماری مزمن پیشرفته کلیوی ممکن است از پیش دارای یک راه وریدی باشند. میزان برداشت K^+ طی همودیالیز بستگی به توزیع نسبی K^+ مابین ICF و ECF (که به‌طور بالقوه در اثر درمان قبلی هیپرکالمی تحت تأثیر قرار گرفته است)، نوع و سطح فضای مورد استفاده دستگاه دیالیزکننده، سرعت جریان خون و مایع دیالیز، طول مدت دیالیز، و گرادیان K^+ پلاسما نسبت به مایع دیالیز دارد.

بی‌کربنات وریدی نقشی در درمان حاد هیپرکالمی ندارد لیکن تجویز پایدار آن طی چند ساعت هیپرکالمی را به آرامی تضعیف کند. نباید آمیول‌های رقیق نشده آن را به‌طور مکرر به صورت ماده هیپرتونیک داخل وریدی یک‌جا تجویز کرد لیکن به جای آن می‌توان این ماده را به صورت مایعی ایزوتونیک یا هیپوتونیک (به عنوان مثال ۱۵۰ میلی‌اکی‌والان در یک لیتر از D_5W) انفوزیون کرد. در بیماران مبتلا به اسیدوز متابولیک افت تأخیری غلظت K^+ پلاسما می‌تواند پس از ۴ تا ۶ ساعت انفوزیون بی‌کربنات ایزوتون مشاهده شود.

۳. برداشت پتاسیم به‌طور تیپیک با استفاده از رزین‌های تعویض‌کننده کاتیونی، دیورتیک‌ها، و/یا دیالیز انجام می‌گیرد. پلی‌استیرن سولفونات سدیم (SPS)^۱ که تعویض‌کننده کاتیون است. یون سدیم را با K^+ در دستگاه گوارش تعویض می‌کند و سبب افزایش دفع K^+ در مدفوع می‌گردد. رزین‌های دیگری با پایه کلسیمی نیز وجود دارند که اگر در دسترس باشند می‌توانند برای بیماران مبتلا به افزایش ECFV مناسب‌تر باشند. دوز توصیه شده SPS ۱۵ الی ۳۰ گرم ماده پودری شکل است که تقریباً در همه موارد به صورت سوسپانسیون از پیش آماده ۳۳ درصدی سوربیتول تجویز می‌شود. تأثیر SPS بر غلظت K^+ پلاسما کند است؛ تأثیر کامل دارو ممکن است تا ۲۴ ساعت به طول بیانجامد و به‌طور معمول نیاز به تکرار دوز دارو هر ۶-۴ ساعت است. نکروز روده‌ای که به‌طور تیپیک در کولون یا ایلئوم رخ می‌دهد یک عارضه نادر ولی به‌طور معمول کشنده SPS محسوب می‌شود. نکروز روده‌ای در بیمارانی که SPS را به طریق انما دریافت کرده‌اند و/یا در بیمارانی که حرکت روده‌های آنها کاهش یافته است (به عنوان مثال در شرایط پس از انجام عمل جراحی یا پس از درمان با اوبیوئیدها) شایع‌تر است. به نظر می‌رسد تجویز همزمان SPS و سوربیتول با یکدیگر خطر نکروز روده‌ای را افزایش می‌دهد؛ در هر حال این عارضه می‌تواند در مصرف SPS به تنهایی نیز رخ دهد. در صورتی که SPS فاقد سوربیتول در دسترس نباشد پزشک باید ضرورت استفاده از SPS همراه با سوربیتول را مورد سنجش قرار دهد. خطر پایین ولی حقیقی وقوع نکروز روده‌ای در اثر

1- Sodium polystyrene sulfonate

عدم تعادل مایع و الکترولیت و اختلال اسید و باز: مثال‌های موردی

David B. Mount, Thomas D. DuBose, Jr.

این فصل تنها به صورت دیجیتال است. این فصل روی DVD همراه این کتاب موجود است و همچنین به صورت آنلاین در سایت طب / هاریسون و کتاب الکترونیکی و به صورت «اپلیکیشن» چاپ HPIM 19e در دسترس است.

مورد یک

یک زن ۲۳ ساله با شرح حال سه روزه تب، سرفه خلطدار همراه با رگه‌های خون، اغتشاش شعور، و افت وضعیتی فشارخون، بستری شد. شرح حال پزشکی پیشین وی شامل دیابت شیرین نوع یک است. معاینه فیزیکی در بخش اورژانس افت وضعیتی فشارخون، تاقی‌کاری، و تنفس کوسمال را نشان داد. از نفس بیمار بوی «استن» استشمام می‌شد. معاینه قفسه سینه مطرح‌کننده وجود سفتی و پرشدگی^۱ در بخش تحتانی لوب راست ریه بود.

هیپرکلسمی و هیپوکلسمی

Sundeep Khosla

یون کلسیم نقش مهمی را در عملکرد طبیعی سلول و پیام‌رسانی، تنظیم فرآیندهای مختلف فیزیولوژیک مثل

پیام‌رسانی عصبی-عضلانی، انقباض قلبی، ترشح هورمون، و انعقاد خون ایفا می‌کند. بنابراین، غلظت کلسیم خارج سلولی از طریق یک سری مکانیسم‌های فیدبکی که در برگیرنده هورمون پاراتیروئید (PTH) و متابولیت فعال ویتامین D یعنی ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین [25(OH)₂D] و 1 است، به خوبی در محدوده باریکی نگهداری می‌شود. این مکانیسم‌های فیدبکی با تلفیق پیام‌ها بین غده‌های پاراتیروئید، کلیه، روده، و استخوان (شکل ۱-۶۵؛ فصل ۴۲۳) تنظیم می‌شوند. اختلالات غلظت کلسیم سرم به نسبت شایع و اغلب نشانه‌ای از وجود یک بیماری زمینه‌ای هستند. این فصل به طور خلاصه نحوه رویکرد به بیماران دچار تغییرات سطح سرمی کلسیم را ارائه می‌کند. **بررسی مفصل این موضوع را می‌توانید در فصل ۴۲۴ ببینید.**

هیپرکلسمی

سبب‌شناسی

علل هیپرکلسمی را می‌توان با توجه به اختلالات مکانیسم‌های فیدبکی طبیعی که کلسیم سرم را تنظیم می‌کنند، ادراک و دسته‌بندی کرد (جدول ۱-۶۵). تولید بیش از حد PTH، که متناسب با افزایش غلظت کلسیم سرم به خوبی سرکوب نمی‌شود، در اختلالات نئوپلاستیک اولیه غدد پاراتیروئید (آدنوماهای پاراتیروئید، هیپرپلازی، و یا به ندرت کارسینوم) دیده می‌شود. این اختلالات همراه با افزایش توده سلول پاراتیروئید و اختلال مکانیسم مهار فیدبکی توسط کلسیم است. ترشح نامتناسب PTH در قبال سطح سرمی محیطی کلسیم همچنین در جهش‌های هتروزایگوت غیرفعال‌ساز گیرنده حسگر کلسیم (CaSR) یا پروتئین G نیز رخ می‌دهد و با ایجاد اختلال در احساس کلسیم خارج سلولی توسط غدد پاراتیروئید و کلیه‌ها، سبب هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک خانوادگی (FHH) می‌شود. اگر چه ترشح PTH توسط تومورها فوق‌العاده نادر است، بسیاری از تومورهای توپر، پپتید مرتبط با PTH^۲ (PTHrP) را تولید می‌کنند که از نظر ساختاری در ۱۳ اسید آمینه اولی خود به PTH شباهت دارد و به گیرنده PTH متصل می‌شود و بنابراین اثرات PTH بر روی استخوان و کلیه را تقلید می‌کند. در هیپرکلسمی با واسطه PTHrP ناشی از بدخیمی، سطح

علل هیپرکلسمی

جدول ۱-۶۵

تولید بیش از حد PTH

هیپرپاراتیروئیدسم اولیه (آدنوم، هیپرپلازی و به ندرت کارسینوم)

هیپرپاراتیروئیدسم ثالثیه (تحریک بلندمدت ترشح PTH در نارسایی کلیوی)

ترشح نابجای PTH (بسیار نادر است)

چشم‌های غیرفعال‌ساز در CaSR یا در پروتئین‌های (FHH)G

تغییرات عملکرد CaSR (لینوم درمانی)

هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی

تولید بیش از حد PTHrP (بسیاری از تومورهای توبر)

متاستازهای لیتیک استخوان (بسنان، میلوم)

تولید بیش از حد $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

بیماری‌های گرانولوماتوز (سارکوئیدوز، سل، و سیلیکوز)

لنفوما

مسمومیت با ویتامین D

افزایش اولیه در برداشت استخوان

هیپر تیروئیدسم

کم تحرکی

مصرف بیش از حد کلسیم

سندرم شیر - قلیا

تغذیه کامل داخل وریدی^۳

علل دیگر

اختلالات آندوکراین (نارسایی غده فوق کلیه، فتوکروموسیتوم،

VIPoma)

داروها (نباردها، ویتامین A، ضد استروژن‌ها)

شکل ۱-۶۵. مکانیسم‌های فیدبکی که غلظت کلسیم برون سلولی را در محدوده‌ای باریک و فیزیولوژیک [$10-11 \text{ mg/dL}$ یا $2-2.5 \text{ mM}$] حفظ می‌کنند. کاهش کلسیم (Ca^{2+}) خارج سلولی (ECF)، آغازگر افزایش ترشح پاراتیروئید (PTH) می‌شود (۱) با فعال‌سازی گیرنده حسگر کلسیم روی سلول‌های پاراتیروئید. PTH به نوبه خود، موجب افزایش بازجذب کلسیم در لوله‌های کلیه می‌شود (۲) و برداشت کلسیم از استخوان (۳) و نیز تحریک تولید کلیوی $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (۴). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ به‌طور عمده با تأثیر بر روده موجب افزایش جذب کلسیم می‌شود. (۴) در مجموع، این مکانیسم‌های هموستاتیک، وظیفه حفظ سطوح کلسیم سرم در محدوده طبیعی را بر عهده دارند.

PTH توسط سطح بالای کلسیم سرم سرکوب می‌شود. هیپرکلسمی مرتبط با بیماری گرانولوماتوز (مثل سارکوئیدوز) یا لنفوم، به علت تشدید فرآیند تبدیل $25(\text{OH})\text{D}$ به شکل قویتر $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ و ۱ جذب روده‌ای کلسیم را تشدید می‌کند که موجب هیپرکلسمی و سرکوب PTH می‌شود. اختلالاتی همچون هیپر تیروئیدسم یا متاستازهای استئولیتیک که به‌طور مستقیم موجب برداشت کلسیم از استخوان می‌شوند نیز موجب هیپرکلسمی و سرکوب ترشح PTH می‌شوند. اضافه بار کلسیم برونزاد^۱، همانند سندرم شیر - قلیاها، یا تغذیه کامل داخل وریدی^۲ با مکمل‌های کلسمی بیش از حد نیز همین‌گونه عمل می‌کنند.

1- Exogenous

2- Total parenteral nutrition

3- TPN (Total Parenteral Nutrition)

تظاهرات بالینی

هیپرکلسمی خفیف (تا $11-11.5 \text{ mg/dL}$) معمولاً بی‌علامت است و تنها در اندازه‌گیری‌های روتین کلسیم مشخص می‌شود. بعضی از بیماران ممکن است از علائم عصبی روانی مبهم مثل اشکال در تمرکز، تغییرات شخصیتی، یا افسردگی شکایت کنند. علائم دیگر ممکن است شامل بیماری زخم پپتیک یا نفرولیتیز باشد و احتمال افزایش خطر شکستگی

وجود دارد. هیپرکلسمی شدیدتر ($12-13 \text{ mg/dL}$)، به ویژه اگر به طور حاد روی دهد، ممکن است موجب خواب آلودگی (لتارژی)، استوپور، یا اغما، علائم گوارشی (تهوع، بی اشتهایی، یبوست، یا پانکراتیت) شود. هیپرکلسمی توانایی کلیه را در تغلیظ ادرار کاهش می دهد که ممکن است موجب پرادراری و پرنوشی شود. بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم طول کشیده ممکن است با درد استخوان یا شکستگی های پاتولوژیک مراجعه کنند. بالاخره، هیپرکلسمی می تواند موجب تغییرات الکتروکاردیوگرافیک قابل توجه مثل برادیکاردی، بلوک AV، و فاصله QT کوتاه شود؛ تغییرات کلسیم سرم را می توان با پیگیری فاصله QT پایش کرد.

رویکرد تشخیصی

اولین گام در بررسی تشخیص هیپر یا هیپوکلسمی این است که مطمئن شویم تغییرات سطح کلسیم سرم، ناشی از تغییر غیرطبیعی در غلظت آلبومین نیست. حدود ۵۰ درصد کلسیم تام به صورت یونیزه است و بقیه آن به طور عمده متصل به آلبومین است. اگرچه اندازه گیری مستقیم کلسیم یونیزه امکان پذیر است، ولی به آسانی تحت تأثیر روش های نمونه گیری و آر تیفت های دیگر قرار می گیرد؛ بنابراین در کل بهتر است به منظور «تصحیح» کلسیم سرم، سطح کلسیم تام و آلبومین را اندازه گیری کرد. در صورت کاهش سطح آلبومین سرم، به ازای هر 1 g/dL کاهش سطح آلبومین به کمتر از میزان مرجع $4/1 \text{ g/dL}$ ، 0.8 mg/dL (0.2 mM) باید به کلسیم تام اندازه گیری شده افزود و معکوس این فرآیند را در افزایش آلبومین سرم انجام داد.

شرح حال مفصل می تواند کلیدهای راهنمای مهمی را در خصوص سبب شناسی هیپرکلسمی فراهم آورد (جدول ۱-۶۵). هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، شایع ترین علت هیپرکلسمی مزمن است، و بدخیمی زمینه ای دومین علت شایع هیپرکلسمی می باشد. شرح حال باید شامل داروهای مصرفی، سابقه جراحی قبلی گردن، و علائم سیستمیک دال بر سارکوئیدوز یا لنفوم باشد.

بعد از محرز شدن هیپرکلسمی واقعی، دومین آزمایش مهم برای بررسی تشخیصی، اندازه گیری سطح PTH با استفاده از روش سنجش دو مکانی^۱ برای بررسی هورمون

دست نخورده است. افزایش سطح PTH اغلب همراه با هیپوفسفاتی است. به علاوه کراتینین سرم را نیز جهت ارزیابی عملکرد کلیوی باید اندازه گیری کرد؛ هیپرکلسمی ممکن است کارکرد کلیوی را مختل سازد و کلیترانس کلیوی PTH بسته به اجزائی که در اندازه گیری شناسایی می شوند، ممکن است دستخوش دگرگونی شود. در صورت افزایش ("یا مقدار طبیعی ولی نامتناسب") سطح PTH در کنار افزایش سطح کلسیم و سطح پایین فسفر، تقریباً در همه موارد تشخیص هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه مطرح می شود. از آن جا که افراد مبتلا به هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک خانوادگی (FHH) نیز ممکن است با افزایش خفیف سطح PTH و هیپرکلسمی مراجعه کنند، باید این تشخیص را در نظر داشت و کنار گذاشت زیرا جراحی پاراتیروئید در این شرایط بی اثر است. اگر نسبت پاکسازی کلسیم^۲ به کراتینین (که به صورت نسبت کلسیم ادرار به کلسیم سرم تقسیم بر کراتینین ادرار به کراتینین سرم محاسبه می شود) کمتر از 0.1 باشد به ویژه هنگامی که تاریخچه خانوادگی هیپرکلسمی خفیف و بی علامت وجود دارد، مطرح کننده FHH است. به علاوه، در حال حاضر تعدادی از آزمایشگاه ها روش هایی جهت تشخیص قطعی FHH ارائه می دهند که براساس بررسی توالی ژن CaSR می باشد. با این وجود در برخی خانواده ها، FHH می تواند ناشی از جهش هایی در پروتئین های G باشد که پیام رسانی توسط CaSR را میانجی گری می کنند. ترشح نابجای PTH بسیار نادر است.

سطح سرکوب شده ای از PTH در کنار هیپرکلسمی، با هیپرکلسمی ناشی از عوامل غیرپاراتیروئیدی همراه است، و اغلب ناشی از بدخیمی زمینه ای است. اگر چه تومور مسبب هیپرکلسمی در کل آشکار است، ولی تعیین سطح PTHrP ممکن است برای تأیید تشخیص هیپرکلسمی با منشأ بدخیمی ضروری باشد. سطح سرمی $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ در اختلالات گرانولوماتوز افزایش می یابد و ارزیابی بالینی همراه با آزمون های آزمایشگاهی، به طور کل امکان تشخیص اختلالات گوناگون مذکور در جدول ۱-۶۵ را فراهم می کند.

استفاده قرار می‌گیرند. داروهای دیگر مثل کتوکنازول، کلروکین، و هیدروکسی کلروکین، نیز ممکن است تولید $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ را کاهش دهند و گاهی اوقات مورد استفاده قرار می‌گیرند.

هیپوکلسمی

هیپوکلسمی

علل هیپوکلسمی را می‌توان با توجه به اینکه آیا سطح PTH سرم پایین است (هیپوپاراتیروئیدیسم اولیه) یا بالا است (هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه)، از یکدیگر افتراق داد. اگرچه علل بالقوه هیپوکلسمی متعدّدند، اما اختلال در تولید PTH و ویتامین D، شایع‌ترین عوامل سبب‌شناختی هستند (جدول ۲-۶۵) (فصل ۴۲۴). از آنجا که PTH، دفاع اصلی در برابر هیپوکلسمی است، اختلالات همراه با کمبود تولید یا ترشح PTH، ممکن است با هیپوکلسمی شدید و تهدید کننده حیات همراه باشند. در بزرگسالان، هیپوپاراتیروئیدیسم اغلب اوقات ناشی از آسیب ناخواسته هر چهار غده در جریان جراحی غده تیروئید یا پاراتیروئید می‌باشد. هیپوپاراتیروئیدیسم ویژگی اصلی اختلالات آندوکرینی خودایمن است (فصل ۴۰۸) و به ندرت ممکن است با بیماری‌های ارتشاحی همچون سارکوئیدوز همراه باشد. اختلال در ترشح PTH ممکن است ثانویه به کمبود منیزیم یا جهش‌های فعال‌ساز در CaSR یا پروتئین G باشد که واسطه پیام‌رسانی CaSR است و PTH را سرکوب می‌کند و منجر به بروز اثراتی متضاد با آنچه که در FHH روی می‌دهد، می‌شود.

کمبود ویتامین D، اختلال در تولید $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (به‌صورت عمده ثانویه به نارسایی کلیوی)، و مقاومت به ویتامین D نیز موجب هیپوکلسمی می‌شوند. البته، میزان هیپوکلسمی در این اختلالات به‌طور کلی به شدتی که در هیپوپاراتیروئیدیسم دیده می‌شود نیست چرا که غدد پاراتیروئید قادر به افزایش جبرانی در ترشح PTH هستند. هیپوکلسمی همچنین ممکن است در حالات همراه با آسیب بافتی شدید همچون سوختگی‌ها، رابدومیولیز، و لیز

هیپوکلسمی خفیف و بی‌علامت نیاز به درمان فوری ندارد و برنامه درمانی را باید براساس تشخیص زمینه‌ای طراحی کرد. برعکس، هیپوکلسمی قابل توجه علامتدار، صرف‌نظر از علت آن معمولاً نیاز به مداخله درمانی دارد. از آنجا که هیپوکلسمی همیشه موجب کم‌آبی می‌شود، درمان اولیه هیپوکلسمی قابل توجه با افزایش حجم مایعات بدن شروع می‌شود؛ ۴-۶ لیتر سالین داخل وریدی برای ۲۴ ساعت اول ممکن است مورد نیاز باشد. البته باید به خاطر داشت که بیماری‌های زمینه‌ای همزمان (مثل CHF) ممکن است نیاز به تجویز دیورتیک‌های قوس‌هنله جهت تشدید دفع سدیم و کلسیم داشته باشند. با این حال، دیورتیک‌های قوس‌هنله را تا بازگشت حجم به حالت طبیعی نباید شروع کرد. در صورت افزایش جابجایی کلسیم از استخوان (مثل بدخیمی یا هیپوپاراتیروئیدیسم شدید)، باید داروهایی را که جذب کلسیم از استخوان را مهار می‌کنند، در نظر داشت. زولدرونیک اسید^۱ (مثلاً ۴ میلی گرم وریدی طی حدود ۳۰ دقیقه)، پامیدرونات^۲ (مثلاً ۹۰-۶۰ میلی گرم وریدی طی ۲-۴ ساعت) و ایباندرونات^۳ (۲ میلی گرم وریدی طی دو ساعت) بیس فسفونات‌هایی هستند که به‌طور شایع جهت درمان هیپوکلسمی ناشی از بدخیمی در بزرگسالان استفاده می‌شوند. اثر داروها طی ۱-۳ روز شروع و سطح کلسیم در ۹۰-۶۰ درصد بیماران طبیعی می‌شود. در صورت برگشت دوباره هیپوکلسمی، ممکن است انفوزیون بیس فسفونات مورد نیاز باشد. نیترات گالیم جایگزین بیس فسفونات است (200 mg/m^2) داخل وریدی روزانه به مدت ۵ روز است که آن نیز کارآمد است لیکن بالقوه نفرو توکسیک است. در موارد نادر ممکن است دیالیز لازم شود. در نهایت، ضمن اینکه فسفات داخل وریدی با شلاته کردن کلسیم موجب کاهش سطح سرمی آن می‌شود، این درمان می‌تواند سمی باشد زیرا کمپلکس‌های کلسیم - فسفات ممکن است در بافت‌ها رسوب کنند و موجب آسیب گسترده عضوی شوند.

در بیماران دچار هیپوکلسمی با واسطه $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، گلوکوکورتیکوئیدها به دلیل اینکه تولید $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ را کاهش می‌دهند درمان ترجیحی هستند. اغلب اوقات هیدروکورتیزون داخل وریدی (300 mg - 100 mg روزانه) یا پردنیزون خوراکی (40 mg/d) به مدت ۳-۷ روز مورد

1- Zoledronic Acid

2- Pamidronate

3- Ibandronate

نماینده هیپوکلسمی متوسط تا شدید همراه با پارستزی است که معمولاً در انگشتان دست و پا، و نواحی اطراف دهان است و به علت افزایش تحریک پذیری عصبی - عضلانی روی می‌دهد. در معاینه فیزیکی، علامت شوستک^۱ (انقباض عضلات دور دهانی در پاسخ به ایراد ضربه آرام به عصب فاسیال، درست جلوی گوش) ممکن است دیده شود، گرچه این امر در قریب به ۱۰ درصد افراد طبیعی نیز دیده می‌شود. اسپاسم مچ دست^۲ ممکن است با متسع کردن کاف فشارخون تا ۲۰ میلی‌متر جیوه بالاتر از فشار سیستولیک خون بیمار به مدت ۳ دقیقه، (علامت تروسو^۳) بروز کند. هیپوکلسمی شدید ممکن است موجب صرع، اسپاسم مچ دست، برونکواسپاسم، اسپاسم حنجره، و طولانی شدن فاصله QT شود.

رویکرد تشخیصی

علاوه بر اندازه‌گیری کلسیم سرم، تعیین سطح آلومین، فسفر، و منیزیم نیز مفید است. همانند ارزیابی هیپرکلسمی، اندازه‌گیری سطح PTH در ارزیابی هیپوکلسمی اهمیت زیادی دارد. سطح سرکوب شده (یا «به‌طور نامتناسب پایین») PTH در کنار هیپوکلسمی، نشان‌دهنده فقدان یا کاهش ترشح PTH (هیپوپاراتیروئیدیسم) به عنوان علت هیپوکلسمی است. گرفتن شرح حال مفصل اغلب علت زمینه‌ای (مثلاً آرنزی پاراتیروئید در مقابل تخریب آن) را مشخص می‌کند. برعکس، سطح افزایش یافته PTH (هیپر پاراتیروئیدیسم ثانویه) باید توجه را به محور ویتامین D به عنوان علت هیپوکلسمی معطوف کند. کمبود تغذیه‌ای ویتامین D را به بهترین شکلی می‌توان با اندازه‌گیری سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D که نمایانگر ذخیره ویتامین D است، بررسی کرد. در نارسایی کلیوی یا در موارد مشکوک به مقاومت به ویتامین D، اندازه‌گیری سطح سرمی $1,25(OH)_2D$ بسیار سودمند است.

هیپوکلسمی

درمان

رویکرد به درمان بستگی به شدت هیپوکلسمی، سرعت ایجاد آن، و عوارض همراه (مثل تشنج، اسپاسم حنجره) دارد. هیپوکلسمی حاد علامت‌دار را ابتدا با گلوکونات کلسیم، ده

علل هیپوکلسمی

جدول ۲-۶۵

سطح پایین هورمون پاراتیروئید (هیپوپاراتیروئیدیسم)

آرنزی پاراتیروئید

ایزوله

سندرم دی جورج

تخریب پاراتیروئید

جراحی

رادیاسیون

ارتشاح توسط مناسازها یا بیماری سیستمیک

خود ایمن

کاهش عملکرد پاراتیروئید

هیپومنیزمی

جهش‌های فعال ساز CaSR یا پروتئین G

سطح بالای هورمون پاراتیروئید

(هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه)

کمبود ویتامین D یا اختلال در تولید / عمل

$1,25(OH)_2D$

کمبود تغذیه‌ای ویتامین D (کمبود مصرف یا جذب)

نارسایی کلیه همراه با اختلال در تولید $1,25(OH)_2D$

مقاومت به ویتامین D شامل نقائص گیرنده

سندرم‌های مقاومت به هورمون پاراتیروئید

جهش‌های گیرنده PTH

پسودوهیپوپاراتیروئیدیسم (جهش‌های پروتئین G)

داروها

شلانه‌کننده‌های کلسیم

مهارکننده‌های جذب استخوان (بیس‌فسفونات‌ها،

پلیکامپسین)

تغییر متابولیسم ویتامین D (فنی توئین، کنوکنازول)

علل متفرقه

پانکراتیت حاد

رابدومیولیز حاد

سندرم استخوان گرسنه بعد از پاراتیروئیدکتومی

مناسازهای استئوبلاستیک همراه با تحریک شدید

استخوان‌سازی (کانسر پروستات)

CaSR، گیرنده حسگر کلسیم

ناشی از تومور، یا پانکراتیت روی دهد. علت هیپوکلسمی در این حالات می‌تواند ترکیبی از کاهش سطح آلومین، هیپر فسفاتمی، رسوب بافتی کلسیم، و اختلال در ترشح PTH باشد.

تظاهرات بالینی

بیماران دچار هیپوکلسمی در صورتی که کاهش به نسبت خفیف و مزمن سطح کلسیم سرم داشته باشند ممکن است بی‌علامت باشند و یا با عوارض تهدید کننده حیات مراجعه

1- Chvostek's sign

2- Carpopedal spasm

3- Trousseau's sign

اسیدوز و آلكالوز

۶۶

Thomas D. DuBose, Jr.

هومئوستاز طبیعی اسید - باز

pH شریانی سیستمیک توسط خاصیت بافری شیمیایی خارج سلولی و داخلی سلولی و به کمک مکانیسم‌های تنظیم‌کننده تنفسی و کلیوی، در محدوده ۷/۳۵ تا ۷/۴۵ حفظ می‌گردد. کنترل فشار CO_2 شریانی (PaCO_2) توسط دستگاه عصبی مرکزی و سیستم تنفسی و کنترل بی‌کربنات پلاسما به وسیله کلیه‌ها، pH شریانی را با دفع یا احتباس اسید یا باز تثبیت می‌کنند. مؤلفه‌های متابولیکی و تنفسی که pH سیستمیک را تنظیم می‌کنند با معادله هندرسون هسلباخ توصیف می‌شوند:

$$\text{pH} = 6.1 + \text{Log} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{PaCO}_2 \times 0.0301}$$

در بیشتر موارد، تولید و دفع CO_2 با یکدیگر هماهنگی دارند و معمولاً سطح پایدار PaCO_2 در حد ۴۰ mmHg نگه داشته می‌شود. دفع کمتر از حد معمول CO_2 موجب هیپرکاپنه می‌شود و دفع بیش از حد آن باعث هیپوکاپنه می‌شود. با اینحال در یک سطح پایدار جدید PaCO_2 ، تولید و دفع مجدداً با یکدیگر متوازن می‌شوند. PaCO_2 به‌طور عمده توسط عوامل عصبی تنفسی تنظیم می‌شود و با میزان تولید CO_2 تنظیم نمی‌شود. هیپرکاپنه معمولاً حاصل کاهش تهویه است تا افزایش تولید CO_2 . افزایش یا کاهش PaCO_2 نشانه‌دهنده اختلالاتی در کنترل عصبی تنفسی یا ناشی از تغییرات جبرانی در پاسخ به تغییر اولیه در غلظت بی‌کربنات پلاسما $[\text{HCO}_3^-]$ می‌باشد.

تشخیص انواع اختلالات عمومی

شایع‌ترین اختلالات بالینی، اختلالات ساده اسید - باز می‌باشند یعنی اسیدوز یا آلكالوز متابولیک و اسیدوز یا آلكالوز تنفسی.

میلی لیتر ۱۰ wt/vol (% ۹۰ mg یا ۲/۲ mmol)، به صورت داخل وریدی و رقیق شده در ۵۰ میلی لیتر دکستروز ۵ درصد یا کلرید سدیم ۰/۹ درصد طی مدت ۵ دقیقه درمان کرد. هیپوکلسمی مداوم اغلب نیازمند یک انفوزیون مداوم (اصولاً ۱۰ آمپول کلسیم گلوکونات یا ۹۰۰ میلی گرم کلسیم در یک لیتر دکستروز ۵ درصد یا کلرید سدیم ۰/۹ درصد طی ۲۴ ساعت) است. در صورت وجود هیپومنیزمی همراه، آن را باید با مکمل منیزیومی مناسب درمان کرد.

هیپوکلسمی مزمن ناشی از هیپوپاراتیروئیدیسم را می‌توان با مکمل‌های کلسیم (۱۵۰۰-۱۰۰۰ mg/d) کلسیم عنصری^۱ در دوزهای منقسم) و یا با ویتامین D_2 یا D_3 ($25,000-100,000 \text{ U/d}$) یا کالسی تریول [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3, 0.25-2 \mu\text{g/d}$] درمان کرد. دیگر متابولیت‌های ویتامین D (دی هیدروتاکی استرول، آلفا کالسی دیول) امروزه کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. با این وجود، کمبود ویتامین D را به بهترین شکل می‌توان با مکمل‌های ویتامین D درمان کرد. دوز مصرفی به شدت کمبود و بیماری زمینه‌ای بستگی دارد. بنابراین کمبود تغذیه‌ای ویتامین D در کل به دوزهای نسبتاً کم ویتامین D ($50,000 \text{ U}$ ، ۲-۳ بار در هفته به مدت چند ماه)، پاسخ می‌دهد، در حالی که در کمبود ناشی از سوء جذب، ممکن است دوزهای بسیار بالاتری ($100,000 \text{ U/d}$ یا بیشتر) مورد نیاز باشد. هدف از درمان رساندن کلسیم سرم تا پایین‌ترین حد طیف نرمال و جلوگیری از افزایش دفع کلسیم است که ممکن است منجر به سنگ کلیه بشود.

ملاحظات جهانی

در کشورهایی که دسترسی محدودی به مراقبت بهداشتی یا آزمون‌های آزمایشگاهی غربالگری سطح کلسیم سرم دارند، هیپوپاراتیروئیدیسم اولیه اغلب به صورت شدید همراه با عوارض اسکلتی (اوستئیت فیبروزاکیستیکا) ظاهر می‌یابد در حالی که در کشورهای توسعه‌یافته انواع بدون علامت شایع هستند. علاوه بر این کمبود ویتامین D به صورت متناقضی در برخی کشورها شایع‌تر است در حالی که این کشورها دسترسی فراوانی به نور خورشید دارند (از جمله هندوستان) این مسئله ناشی از خودداری از تماس با نور خورشید و دریافت کم ویتامین D در رژیم غذایی است.



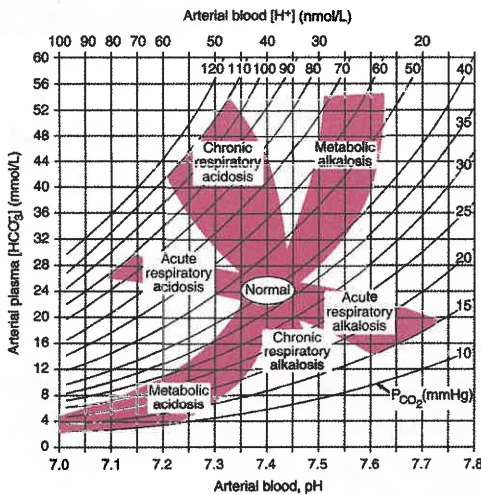
حدود مقادیر			پیش‌بینی جبران	اختلال
pH	HCO ₃ ⁻	PaCO ₂		
پایین	پایین	پایین	$PaCO_2 = (1/5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$ یا به ازای هر ۱ mmol/L کاهش در غلظت بی‌کربنات، PaCO ₂ ۱/۲۵ mmHg کم می‌شود.	اسیدوز متابولیک
			یا $PaCO_2 = [HCO_3^-] + 15$	
بالا	بالا	بالا	به ازای هر ۱ mmol/L افزایش در غلظت بی‌کربنات، PaCO ₂ ۰/۷۵ mmHg زیاد می‌شود.	آلکالوز متابولیک
			یا به ازای هر ۱۰ mmol/L افزایش غلظت بی‌کربنات، PaCO ₂ ۶ mmHg زیاد می‌شود.	
			یا $PaCO_2 = [HCO_3^-] + 15$	
پایین	پایین	بالا	به ازای هر ۱ mmHg کاهش PaCO ₂ ، غلظت بی‌کربنات ۰/۲ mmol/L کم می‌شود.	آلکالوز تنفسی
			به ازای هر ۱ mmHg کاهش PaCO ₂ ، غلظت بی‌کربنات ۰/۴ mmol/L کم می‌شود.	حاد
			به ازای هر ۱ mmHg افزایش PaCO ₂ ، غلظت بی‌کربنات ۰/۱ mmol/L زیاد می‌شود.	مزمن
			به ازای هر ۱ mmHg افزایش PaCO ₂ ، غلظت بی‌کربنات ۰/۴ mmol/L زیاد می‌شود.	
پایین	بالا	بالا	به ازای هر ۱ mmHg افزایش PaCO ₂ ، غلظت بی‌کربنات ۰/۱ mmol/L زیاد می‌شود.	اسیدوز تنفسی
			به ازای هر ۱ mmHg افزایش PaCO ₂ ، غلظت بی‌کربنات ۰/۴ mmol/L زیاد می‌شود.	حاد
			به ازای هر ۱ mmHg افزایش PaCO ₂ ، غلظت بی‌کربنات ۰/۴ mmol/L زیاد می‌شود.	مزمن

اختلالات اسید و باز ساده

اختلالات اولیه تنفسی (تغییرات اولیه PaCO₂)، پاسخهای ثانویه متابولیک (تغییرات ثانویه در غلظت بی‌کربنات) را برمی‌انگیزند و اختلالات اولیه متابولیک نیز پاسخهای قابل پیش‌بینی تنفسی جبرانی (تغییرات ثانویه PaCO₂) را ایجاد می‌کنند. جبران فیزیولوژیک را می‌توان از طریق روابطی که در جدول ۶۶-۱ نشان داده شده است، پیش‌بینی نمود. در کل به جز یک مورد استثناء، پاسخهای جبرانی سعی می‌کنند pH را به حد طبیعی نزدیک کنند ولی نمی‌توانند به حد طبیعی

برسند. آلکالوز مزمن تنفسی طولانی‌مدت تنها استثنای این قانون است و اغلب pH را به سطح طبیعی برمی‌گرداند. اسیدوز متابولیک ناشی از افزایش اسیدهای درونزاد (نظیر کتواسیدوز) غلظت HCO₃⁻ و pH خارج سلولی را کاهش می‌دهند. این پدیده گیرنده‌های شیمیایی بصل‌النخاع را تحریک می‌کند تا تهویه را افزایش دهند و نسبت غلظت HCO₃⁻ به PaCO₂، و در نتیجه pH را به حد طبیعی نزدیک سازند. درجه جبران تنفسی مورد انتظار در یک اسیدوز متابولیک ساده را می‌توان از رابطه زیر پیش‌بینی کرد:

$$PaCO_2 = (1/5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$$



شکل ۱-۶۶. نمودار گرام اسید-باز. دیاگرام نشان داده شده شامل جبران طبیعی تنفسی و متابولیک برای اختلالات اولیه اسید-باز تا حدود ۹۰٪ اطمینان می‌باشد.

هر دو در یک بیمار وجود داشته باشند pH ممکن است طبیعی یا نزدیک به آن باشد. زمانی که pH طبیعی باشد افزایش شکاف آنیونی (به مطالب زیر مراجعه شود) هنگامی که آلبومین سرم طبیعی و ۴/۵ گرم بر دسی لیتر است به‌طور قابل اطمینانی دلالت بر وجود اسیدوز متابولیک دارد. در صورتی که AG طبیعی را ۱۰ mmol/L فرض کنیم اختلاف در ΔAG (شکاف آنیونی بیمار منهای شکاف آنیونی طبیعی) و ΔHCO_3^- (میزان بیکربنات طبیعی ۲۵ mmol/L منهای بیکربنات غیرطبیعی بیمار) دلالت بر یک اسیدوز با شکاف آنیونی بالا و آلكالوز متابولیک دارد (به مثال زیر دقت کنید). در بیمار دیابتی که دچار کتواسیدوز می‌باشد ممکن است کارکرد کلیوی غیرطبیعی باشد و موجب اسیدوز متابولیک همزمان شود. در بیمارانی که مجموعه‌ای از داروها آرامبخش‌ها و سالیسیلات‌ها را با دوز بالا مصرف کرده‌اند، ممکن است در نتیجه پاسخ اسید-باز به هریک از داروها دچار اختلالات مختلط شوند (مخلوطی از اسیدوز متابولیک به ترتیب با اسیدوز تنفسی یا آلكالوز تنفسی). حتی حالت پیچیده‌تری نیز وجود دارد که به صورت اختلالات اسید-باز سه‌گانه است. به عنوان مثال بیمارانی که به علت کتواسیدوز الکلی دچار اسیدوز متابولیک شده‌اند ممکن است دچار آلكالوز متابولیک ناشی از استفراغ و اضافه‌شدن آلكالوز

بنابراین در بیماری که مبتلا به اسیدوز متابولیک است و $[HCO_3^-]$ او ۱۲ mmol/L است انتظار می‌رود $PaCO_2$ بین ۲۴ و ۲۸ میلی‌متر جیوه باشد. مقادیر $PaCO_2$ کمتر از ۲۴ یا بیش از ۲۸ میلی‌متر جیوه نشانگر اختلال مختلط است (به ترتیب اسیدوز متابولیک و آلكالوز تنفسی یا آلكالوز متابولیک و اسیدوز تنفسی). پاسخ‌های جبرانی اختلالات متابولیک اولیه $PaCO_2$ را در همان مسیر تغییرات $[HCO_3^-]$ تغییر می‌دهند، در حالی که جبران اختلالات تنفسی اولیه $[HCO_3^-]$ را در همان مسیر تغییرات اولیه در $PaCO_2$ تغییر می‌دهد (جدول ۱-۶۶). بنابراین تغییرات $PaCO_2$ و $[HCO_3^-]$ در جهت مخالف (یعنی با افزایش $PaCO_2$ بی‌کربنات کاهش می‌یابد و بالعکس) نشانگر اختلال مختلط است. راه دیگر جهت قضاوت در خصوص مناسب بودن پاسخ $[HCO_3^-]$ یا $PaCO_2$ استفاده از نمودار گرام اسید-باز است (شکل ۱-۶۶). از آنجا که نواحی هاشورخورده نمودار گرام محدوده اطمینان ۹۵ درصد را برای جبران طبیعی در اختلالات ساده نشان می‌دهند، قرار گرفتن مقادیر اسید و باز در نواحی هاشورخورده الزاماً وجود اختلال مختلط را رد نمی‌کند. اضافه شدن یک اختلال به اختلال دیگر می‌تواند سبب به دست آمدن مقادیری شود که در ناحیه سوم قرار داشته باشد. بنابراین نمودار گرام با اینکه آسان است لیکن جایگزین معادلات جدول ۱-۶۶ نیست.

اختلالات اسید-باز مختلط (mixed)

اختلالات اسید-باز مختلط، اختلالات توأم و مستقل از یکدیگری هستند که تنها پاسخ‌های جبرانی نمی‌باشند. این اختلالات اغلب در بیمارانی که در واحدهای مراقبت‌های ویژه بستری شده‌اند، دیده می‌شوند و ممکن است منجر به ایجاد مقادیر خطرناک pH شوند (جدول ۲-۶۶). یک بیمار مبتلا به کتواسیدوز دیابتی (اسیدوز متابولیک) ممکن است دچار یک مشکل تنفسی مستقل (مانند پنومونی) شود که آن هم به اسیدوز یا آلكالوز تنفسی منجر شود. بیمارانی که دچار بیماری تنفسی زمینه‌ای هستند (مثل COPD)، به علت ناکافی بودن ذخیره تنفسی ممکن است پاسخ تهویه‌ای مناسبی به اسیدوز متابولیک ندهند. این اضافه‌شدن اسیدوز تنفسی بر اسیدوز متابولیک می‌تواند منجر به ایجاد اسیدی شدید گردد. زمانی که اسیدوز متابولیک و آلكالوز متابولیک

جدول ۲-۶۶ نمونه‌هایی از اختلالات مختلط اسید-باز

متابولیک و تنفسی مختلط

اسیدوز متابولیک - آلکالوز تنفسی

کلید: اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی طبیعی یا ΔAG ؛ $PaCO_2$ بیمار پایین‌تر از مقدار پیش بینی شده (جدول ۱-۶۶)

مثال: $Na^+ = 140$, $K^+ = 4$, $Cl^- = 106$, $HCO_3^- = 14$, $AG = 20$, $pH = 7.39$, $Pco_2 = 24$ (اسیدوز لاکتیک، سبسیس در ICU)

اسیدوز متابولیک - اسیدوز تنفسی

کلید: اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی طبیعی یا ΔAG ؛ $PaCO_2$ بیمار بالاتر از مقدار پیش بینی شده (جدول ۱-۶۶)

مثال: $Na^+ = 140$, $K^+ = 4$, $Cl^- = 102$, $HCO_3^- = 18$, $AG = 20$, $pH = 7.30$, $PaCO_2 = 38$ (پنومونی شدید، ادم ریه)

آلکالوز متابولیک - آلکالوز تنفسی

کلید: $PaCO_2$ بیمار مطابق پیش‌بینی افزایش نمی‌یابد، pH بالاتر از حد مورد انتظار

مثال: $Na^+ = 140$, $K^+ = 4$, $Cl^- = 91$, $HCO_3^- = 33$, $AG = 16$, $pH = 7.55$, $PaCO_2 = 38$ (بیماری کبد و دیورتیک‌ها)

آلکالوز متابولیک - اسیدوز تنفسی

کلید: $PaCO_2$ بیمار بالاتر از مقدار پیش‌بینی شده، pH طبیعی

مثال: $Na^+ = 140$, $K^+ = 3.5$, $Cl^- = 88$, $HCO_3^- = 42$, $AG = 10$, $pH = 7.42$, $PaCO_2 = 67$ (COPD و همزمان با مصرف دیورتیک)

اختلالات متابولیک مختلط

اسیدوز متابولیک - آلکالوز متابولیک

کلید: تنها با اسیدوز یا شکاف آنیونی بالا قابل پیش‌بینی است، $\Delta AG >> \Delta HCO_3^-$

مثال: $Na^+ = 140$, $K^+ = 3$, $Cl^- = 95$, $HCO_3^- = 25$, $AG = 20$, $pH = 7.42$ (اورمی یا استفراغ)

اسیدوز متابولیک - اسیدوز متابولیک

کلید: اسیدوز مختلط با شکاف آنیونی بالا و اسیدوز با شکاف آنیونی طبیعی، ΔHCO_3^- با تغییرات مرکب در ΔAG و ΔCl^- محاسبه شده است.

مثال: $Na^+ = 135$, $K^+ = 3$, $Cl^- = 110$, $HCO_3^- = 10$, $AG = 15$, $pH = 7.20$, $PaCO_2 = 25$

(اسهال و اسیدوز لاکتیک، مسمومیت با تولوئن، درمان کنواسیدوز دیابتی)

افزایش می‌یابد و باعث ایجاد اسیدوز با شکاف آنیونی بالا می‌شود. افزایش شکاف آنیونی اغلب به علت افزایش آنیون‌های اندازه‌گیری نشده و در موارد کمتری ناشی از کاهش کاتیون‌های اندازه‌گیری نشده (کلسیم، منیزیم، پتاسیم) است. به علاوه شکاف آنیونی ممکن

تنفسی گردند که این آلکالوز تنفسی به علت تهویه مفرط مربوط به اختلال کارکرد کبدی یا قطع مصرف الکل رخ می‌دهد.

رویکرد به بیمار:

اختلالات اسید - باز

یک رویکرد گام به گام جهت تشخیص اختلالات اسید - باز در (جدول ۳-۶۶) آمده است. در اندازه‌گیری گازهای خونی باید دقت نمود که نمونه خون شریانی بدون مصرف بیش از حد هپارین به دست آید. از آنجا که افزایش $[HCO_3^-]$ هم در آلکالوز متابولیک و هم در اسیدوز تنفسی روی می‌دهد، بنابراین قبل از درمان باید نمونه خون جهت سنجش الکترولیت‌ها و گازهای خون شریانی را به‌طور همزمان تهیه کرد. برعکس، کاهش $[HCO_3^-]$ در اسیدوز متابولیک و آلکالوز تنفسی روی می‌دهد. در تعیین گازهای خون شریانی توسط آزمایشگاه بالینی هم pH و هم $PaCO_2$ اندازه‌گیری می‌شوند و غلظت بی‌کربنات از معادله هندرسون - هسلباخ محاسبه می‌شود. این مقدار محاسبه شده باید با غلظت بی‌کربنات اندازه‌گیری شده (CO_2 نام) براساس مقادیر الکترولیتها مقایسه شود. این دو مقدار باید حداکثر ۲ میلی‌مول درلیتر با هم تفاوت داشته باشند. در غیر اینصورت این نمونه‌ها ممکن است به‌طور همزمان گرفته نشده باشند، ممکن است خطای آزمایشگاهی موجود باشد، یا اشتباهی در محاسبه غلظت بی‌کربنات رخ داده باشد. پس از ارزیابی مقادیر اسید - باز خون می‌توان اختلال اسید - باز را به‌طور دقیق تعیین نمود.

محاسبه شکاف آنیونی^۱

تمام بررسی‌های مربوط به اختلالات اسید و باز باید شامل یک محاسبه ساده شکاف آنیونی (AG) باشند. شکاف آنیونی نمایانگر آنیونهای اندازه‌گیری نشده موجود در بلاسما می‌باشد (به‌طور طبیعی ۸ تا ۱۰ میلی‌مول در لیتر) و بدین صورت محاسبه می‌شود $AG = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$. آنیون‌های اندازه‌گیری نشده عبارت‌اند از پروتئینهای آنیونی (نظیر آلبومین)، فسفات، سولفات، و آنیونهای آلی. زمانی که آنیونهای اسیدی نظیر استواسات و لاکتات در مایع خارج سلولی انباشته می‌شوند، شکاف آنیونی

اضافه شده‌ای با غلظت β -هیدروکسی بوتیرات ۱۵ میلی مول شود، pH شربانی او تا ۷٫۴، غلظت بی کربنات تا ۲۵ میلی مول در لیتر، و PaCO_2 تا ۴۰ میلی متر جیوه افت خواهد نمود. اگرچه گازهای خون طبیعی می باشند AG تا ۳۰ میلی مول در لیتر افزایش یافته است که این امر حاکی از وجود آلکالوز متابولیک و اسیدوز متابولیک مختلط می باشد. آمیخته‌ای از اسیدوز با شکاف آنیونی بالا و آلکالوز متابولیک را می توان با مقایسه اختلاف (مقدار Δ) بین مقادیر طبیعی و مقادیر مربوط به بیمار به آسانی تشخیص داد. در این مثال، ΔHCO_3^- برابر است با صفر (25-25m mol/L)، اما ΔAG برابر است با ۲۰ (30-10m mol/L). بنابراین ΔAG نسبت به ΔHCO_3^- محاسبه نمی شود.

اسیدوز متابولیک

علل اسیدوز متابولیک عبارت‌اند از: افزایش تولید اسید درونزاد (نظیر لاکتات و کتواسیدها)، از دست رفتن بی کربنات (مانند اسهال)، یا تجمع اسیدهای درونزاد (مانند نارسایی کلیه). اسیدوز متابولیک آثار شدیدی بر دستگاه‌های تنفسی، قلبی، و عصبی می‌گذارد. کاهش pH خون با افزایش مشخصی در تهویه خصوصاً در حجم جاری (تنفس کوسمال)^۱ همراه است. قدرت انقباضی ذاتی قلب ممکن است کاهش یابد ولی کارکرد اینوتروپیک آن به علت آزاد شدن کاتکول آمینها می تواند طبیعی باشد. هم اتساع شریان‌های محیطی و هم انقباض سیاهرگهای مرکزی ممکن است وجود داشته باشند؛ کاهش کمپلیانس رگ‌های مرکزی و ریوی حتی با وجود بار اضافی جزئی حجم خون، بیمار را مستعد ادم ریوی می‌کند. کارکرد دستگاه عصبی مرکزی کاهش می‌یابد و همراه آن سردرد، خواب‌آلودگی، استوپور، و در مواردی حتی کما رخ می‌دهد. عدم تحمل نسبت به گلوکز نیز ممکن است ایجاد شود.

اسیدوز متابولیک بالینی به دو دسته عمده تقسیم می‌شود: (۱) اسیدوز با شکاف آنیونی بالا و (۲) اسیدوز با شکاف آنیونی طبیعی یا هیپرکلرمیک (جدول‌های ۳-۶۶ و ۴-۶۶).

است ثانویه به افزایش آلومین آنیونی زیاد شود، که یا به علت افزایش غلظت آلومین و یا آلکالوز می‌باشد، زیرا آلکالوز بار الکتریکی آلومین را تغییر می‌دهد. کاهش شکاف آنیونی ممکن است ناشی از علل زیر باشد: (۱) افزایش کاتیونهای اندازه‌گیری نشده، (۲) اضافه شدن کاتیونهای غیرطبیعی نظیر لیتیوم (مسمومیت با لیتیوم) یا ایمونوگلوبولینهای کاتیونی به خون (دیسکراسی پلاسما سل)، (۳) کاهش غلظت آنیون عمده پلاسما که همان آلومین است (سندرم نفروتیک)، (۴) کاهش بار آنیونی مؤثر آلومین بر اثر اسیدوز، یا (۵) هیپروسیکوزیته و هیپرلیپیدمی شدید که ممکن است سبب کمتر برآورد شدن غلظتهای سدیم و کلر شود. افت آلومین سرم به میزان ۱ g/dL نسبت به مقدار طبیعی (۴٫۵ g/dL) شکاف آنیونی را ۲٫۵ mEq/L کم می‌کند. علل شایع اسیدوز همراه با شکاف آنیونی بالا را بشناسید (جدول ۳-۶۶).

در مواردی که آلومین سرم طبیعی باشد، شکاف آنیونی بالا معمولاً ناشی از اسیدهای فاقد کلر است که حاوی آنیون‌های غیرآلی (فسفات و سولفات)، آلی (کتواسیدها، لاکتات، آنیونهای اورمیک آلی)، برونزاد (سالیسیلات یا سموم مصرف شده به همراه تولید اسید آلی)، یا آنیونهای نامشخص می‌باشند. حتی اگر اختلال اسید و باز دیگری هم اضافه شده باشد و غلظت بی کربنات را به طور مستقل تغییر داده باشد افزایش شکاف آنیونی همچنان قابل توجه باقی خواهد ماند. وجود همزمان اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی بالا به علاوه اسیدوز تنفسی مزمن یا آلکالوز متابولیک نشاندهنده وضعیتی می‌باشد که در آن غلظت بی کربنات ممکن است طبیعی یا حتی بالا باشد. جدول ۳-۶۶ تغییر $[\text{HCO}_3^-]$ یا $[\Delta\text{HCO}_3^-]$ را با تغییر AG یا ΔAG مقایسه کنید.

به طریق مشابهی، طبیعی بودن غلظت بی کربنات، PaCO_2 و pH به معنای عدم وجود اختلال اسید و باز نمی‌باشد. به عنوان مثال یک فرد الکلی که دچار استفراغ شده است ممکن است دچار آلکالوز متابولیکی با pH حدود ۷٫۵۵، PaCO_2 معادل ۴۷ میلی متر جیوه، غلظت بی کربنات حدود ۴۰ میلی مول در لیتر، غلظت یون سدیم ۱۳۵، غلظت یون کلر ۸۰ و غلظت یون پتاسیم معادل ۲/۸ شود. اگر چنین بیماری متعاقباً دچار کتواسیدوز الکلی

جدول ۴-۶۶	علل اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی بالا
اسیدوز لاکتیک	سموم
کتواسیدوز	اتیلن گلیکول
دیابتی	متانول
الکلی	سالیسیلاتها
ناشی از گرسنگی طولانی مدت	بروبیلن گلیکول
	اسید پروگلوتامیک (۵-)
	اکسوبرولین
	نارسایی کلیه (حاد و مزمن)

الته به در مورد استفاده از مواد قلیایی در بیمارانی که به سبب تجمع آنیون اسید آلی قابل متابولیزه شدن دچار اسیدوز خالص با AG شده‌اند (کتواسیدوز یا اسیدوز لاکتیک) هنوز بحث وجود دارد. در کل در اسیدوز شدید (pH کمتر از ۷/۱۰) باید در مدت ۱ تا ۲ ساعت اول درمان از تجویز داخل وریدی ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌اکی‌والان بی‌کربنات ظرف ۳۰ تا ۴۵ دقیقه استفاده نمود. به نظر می‌رسد که در این وضعیت استفاده از مقادیر نسبتاً کم موادقلیایی موجب افزایش ضریب ایمنی گردد، ولی پایش الکترولیت‌های پلاسما در طول درمان ضروری است، زیرا با افزایش pH ممکن است غلظت یون پتاسیم کاهش یابد. هدف از درمان، افزایش $[HCO_3^-]$ تا حد ۱۰ meq/L و pH تا حدود ۷/۲۰ می‌باشد و نباید مقادیر مذکور را به حد طبیعی رساند.

اسیدوز با شکاف آنیونی بالا

رویکرد به بیمار: اسیدوز با شکاف آنیونی بالا

چهار علت اصلی اسیدوز با شکاف آنیونی بالا عبارت‌اند از: (۱) اسیدوز لاکتیک، (۲) کتواسیدوز، (۳) مصرف سموم و (۴) نارسایی حاد و مزمن کلیه (جدول ۴-۶۶). غربالگری اولیه جهت افتراق میان اسیدوزهای با شکاف آنیونی بالا باید شامل این موارد باشد: (۱) تحقیق در مورد سابقه مصرف دارو و سموم و اندازه‌گیری گازهای خون شریانی جهت شناسایی الکالوز تنفسی همزمان (سالیسیلاتها)، (۲) مشخص کردن اینکه آیا فرد دچار دیابت شیرین

جدول ۳-۶۶	تشخیص گام به گام اختلالات اسید و باز
۱. گازهای خون شریانی (ABGs) و الکترولیت‌های خون را به‌طور همزمان اندازه‌گیری کنید.	
۲. $[HCO_3^-]$ را در ABG با الکترولیت‌ها مقایسه کنید تا صحت آزمایش تأیید شود.	
۳. شکاف آنیونی را محاسبه کنید. (AG).	
۴. چهار علت اصلی اسیدوز با شکاف آنیونی بالا را در نظر داشته باشید (کتواسیدوز، اسیدوز اسید لاکتیک، نارسایی کلیه، و سموم).	
۵. دو علت اصلی اسیدوز بدون شکاف آنیونی با اسیدوز هیپرکلرمیک را در نظر داشته‌باشید (اتلاف بی‌کربنات از طریق مجرای گوارشی، اسیدوز لوله‌ای کلیه).	
۶. پاسخ جبرانی را تخمین بزنید (جدول ۱-۶۶).	
۷. اختلاف شکاف آنیونی ΔAG را با ΔHCO_3^- مقایسه کنید.	
۸. تغییرات $[Cl^-]$ را با تغییرات $[Na^+]$ مقایسه کنید.	

اسیدوز متابولیک درمان

تجویز قلیا برای درمان اسیدوز متابولیک، باید صرفاً در موارد شدید اسیدی صورت گیرد مگر زمانی که بیمار هیچ "منبع بالقوه بی‌کربنات" در پلاسما نداشته باشد. بی‌کربنات ذخیره‌ای را می‌توان از طریق میزان افزایش (Δ) شکاف آنیونی برآورد نمود ($\Delta AG = AG - 10$). همچنین باید مشخص شود که آنیون اسیدی موجود در پلاسما قابل متابولیزه‌شدن است (مانند β هیدروکسی بوتیرات، استواسات، و لاکتات) یا غیرقابل متابولیزه‌شدن (آنیون‌هایی که در نارسایی مزمن کلیه و نیز بر اثر خوردن سموم انباشته می‌شوند). مورد اخیر مستلزم بازگشت کارکرد کلیوی جهت جبران کمبود غلظت بی‌کربنات می‌باشد که فرآیندی کند و اغلب غیرقابل پیش‌بینی است. در نتیجه، بیمارانی که اسیدوز با AG طبیعی (اسیدوز هیپرکلرمیک)، یا با AG اندکی افزایش یافته (اسیدوز مختلط هیپرکلرمیک و اسیدوز با AG بالا) دارند یا افرادی که AG آنها را بتوان به یک آنیون غیرقابل متابولیزه‌شدن در نتیجه نارسایی کلیه نسبت داد، باید با مواد قلیایی از طریق خوراکی (بی‌کربنات سدیم یا محلول شول^۱) یا از راه داخل وریدی (بی‌کربنات سدیم) درمان شوند و مقدار آن نیز باید به میزانی باشد که غلظت بی‌کربنات پلاسما به آرامی تا محدوده ۲۰ الی ۲۲ میلی‌مول در لیتر افزایش یابد باید از اصلاح بیش از حد خودداری شود.

کنند. درمان با مواد قلیایی، در اسیدیته حاد و شدید (pH کمتر از ۷/۱۵) جهت بهبود کارکرد قلبی و مصرف شدن لاکتات صورت می‌گیرد. در هر حال درمان با بی‌کربنات سدیم ممکن است به‌طور متناقض کارکرد قلب را کاهش دهد و اسیدوز را از طریق افزایش تولید لاکتات تشدید کند (یون بی‌کربنات، فسفوفروکتوکیناز را تحریک می‌کند). با آنکه استفاده از مواد قلیایی در اسیدوز لاکتیک متوسط هنوز مورد بحث است، به‌طور کلی در این زمینه اتفاق نظر وجود دارد که سعی در بازگرداندن pH یا غلظت یون بی‌کربنات به حد طبیعی با تجویز بی‌کربنات سدیم برونزاد اقدامی زیان‌آور است. یک رویکرد منطقی این است که ظرف ۳۰ الی ۴۰ دقیقه مقدار کافی بی‌کربنات سدیم آنفوزیون شود به‌طوری که pH شریانی از ۷٫۲ بالاتر نرود.

درمان با بی‌کربنات سدیم می‌تواند باعث افزایش بار مایع و افزایش فشارخون شود زیرا در هنگام تجمع شدید اسید لاکتیک، مقدار مورد نیاز ممکن است بسیار زیاد باشد. تجویز مایع به علت انقباض سیاهرگهای مرکزی به خصوص در بیماران اولیگوریک به خوبی تحمل نمی‌شود. اگر بتوان علت زمینه‌ای اسیدوز لاکتیک را درمان نمود، آنگاه لاکتات خون به یون بی‌کربنات تبدیل خواهد شد و حتی ممکن است موجب الکالوز شود.

می‌باشد یا خیر (کتواسیدوز دیابتی)، (۳) جستجو جهت شواهدی از الکلیسم یا افزایش میزان β - هیدروکسی بوتیرات (کتواسیدوز الکلی)، (۴) مشاهده نشانه‌های بالینی اورمی و تعیین نیترژن اوره خون (BUN) و کراتینین (اسیدوز اورمیک)، (۵) بررسی ادرار جهت بلورهای اگزالات (انیلن گلیکول)، و (۶) تشخیص حالات بالینی متعدد که در آنها میزان لاکتات ممکن است افزایش یابد (افت فشارخون، شوک، نارسایی قلبی، لوسمی، سرطان، و مصرف داروها یا سموم).

اسیدوز لاکتیک افزایش میزان L- لاکتات پلاسما ممکن است ثانویه به خون‌رسانی بافتی ضعیف (نوع A) - نارسایی گردش خون (شوک، نارسایی قلبی)، کم‌خونی شدید، نقایص آنزیمی میتوکندری، و مهارکننده‌ها (منواکسیدکربن، سیانید) - یا اختلالات متابولیسم هوازی (نوع B) - بدخیمی‌ها، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس در HIV، دیابت شیرین، نارسایی کلیوی یا کبدی، کمبود تیامین، عفونت‌های شدید (وبا، مالاریا)، تشنج، داروها یا سموم (بی‌گوانیدها، اتانول، متانول، پروپیلن گلیکول، ایزونیازید، و فروکتوز) - باشد. ایسکمی یا انفارکتوس تشخیص داده نشده روده در بیماری که دچار آترواسکلروز شدید یا نارسایی قلبی است و داروهای تنگ‌کننده عروقی دریافت می‌کند، یکی از علل شایع اسیدوز لاکتیک است. اسیدیته پیروگلو تامیک در بیماران به شدت بدحالی که استامینوفن دریافت می‌کنند گزارش شده است، که همراه با کاهش گلو تاتیون است. اسیدوز ناشی از اسید D- لاکتیک، که ممکن است همراه با بای‌پس ژژنوالیئال، انسداد روده، یا سندرم روده کوتاه، دیده شود، ناشی از تولید D- لاکتات توسط باکتریهای روده می‌باشد.

کتواسیدوز کتواسیدوز دیابتی (DKA). این حالت بر اثر افزایش متابولیسم اسیدهای چرب و تجمع کتواسیدها (استواسات و β هیدروکسی بوتیرات) ایجاد می‌شود. کتواسیدوز دیابتی معمولاً در دیابت شیرین وابسته به انسولین در رابطه با قطع انسولین یا یک بیماری اضافه شده نظیر عفونت، گاستروانتریت، پانکراتیت، یا انفارکتوس میوکارد که نیاز به انسولین را به‌طور گذرا و حاد افزایش می‌دهد، رخ می‌دهد. تجمع کتواسیدها، مسؤول افزایش AG است و اغلب با هیپرگلیسمی [گلوکز بیش از ۱۷ میلی مول در لیتر (۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر)] همراه می‌باشد. رابطه بین ΔAG و ΔHCO_3^- در DKA به‌طور تیبیک تقریباً ۱ به ۱ است باید توجه نمود از آنجا که انسولین از تولید کتونها جلوگیری می‌کند، بی‌کربنات درمانی به ندرت مورد نیاز است مگر آنکه اسیدیته بسیار شدید (pH کمتر از ۷٫۱) باشد که در این مورد هم فقط از مقادیر محدودی باید استفاده کرد.

رویکرد به بیمار: اسیدوز ناشی از اسید L- لاکتیک

ابتدا باید حالت زمینه‌ای که متابولیسم لاکتات را مختل می‌سازد اصلاح شود. خون‌رسانی بافتی را نیز در صورت ناکافی بودن باید به حالت طبیعی بازگرداند. تا حد امکان باید از تجویز داروهای تنگ‌کننده عروق خودداری نمود زیرا این مواد می‌توانند وضعیت خون‌رسانی بافتی را بدتر

کمبود مایع خارج سلولی تقریباً همیشه با AKA همراهی دارد و باید با تجویز داخل وریدی سالین و گلوکز (دکستروز ۵٪ در NaCl ۰.۹٪) جبران نمود. هیپوفسفاتمی، هیپوکالمی، و هیپومیزیمی نیز ممکن است به طور همزمان وجود داشته باشند و باید اصلاح شوند. هیپوفسفاتمی معمولاً ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از بستری شدن تظاهر می یابد و ممکن است با انفوزیون گلوکز شدیدتر شود و در صورت شدید بودن ممکن است سبب رابدومیولیز یا حتی ایست تنفسی شود. خونریزی از قسمت فوقانی دستگاه گوارش، پانکراتیت، پنومونی ممکن است با این اختلال همراه باشند.

اسیدوز ناشی از داروها و سموم سالیسیلات ها. (فصل ۴۷۲۵ را نیز ملاحظه نمایید) مسمومیت با سالیسیلات در بزرگسالان معمولاً موجب آلكالوز تنفسی، یا مخلوطی از اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی بالا و آلكالوز تنفسی می شود. تنها بخشی از شکاف آنیونی ناشی از سالیسیلات ها می باشد. تولید اسید لاکتیک نیز غالباً افزایش می یابد.

درمان باید به سرعت با لاواژ شدید معده با نرمال سالین (نه بی کربنات سدیم) آغاز شود و به دنبال آن باید تجویز شارکول فعال از طریق لوله بینی معدی انجام شود. در بیماران دچار اسیدوز برای تسهیل خروج سالیسیلات از بدن به مقدار کافی بی کربنات سدیم داخل وریدی تجویز می شود تا ادرار قلیایی و برون ده ادراری حفظ شود. (pH ادرار بیشتر از ۷.۵). با اینکه لزوم این شکل از درمان برای بیماران دچار اسیدوز بدیهی بنظر می رسد، وجود همزمان آلكالوز تنفسی ممکن است این شیوه درمانی را به اقدامی پرخطر مبدل سازد. بیماران دچار آلكالمی نباید بی کربنات سدیم دریافت کنند. استازولامید را می توان با وجود آلكالمی، در مواردی که دیورز قلیایی مقدور نمی باشد، یا برای درمان افزایش حجم همراه با تجویز بی کربنات تجویز نمود ولی این دارو در صورت عدم جایگزینی HCO_3^- می تواند موجب اسیدوز متابولیک

بیماران DKA اصولاً کاهش حجم دارند و نیاز به احیا مایع با سالین ایزوتونیک دارند. با این حال افزایش بیش از حد حجم با تجویز مایع وریدی ناشایع نیست و در (در صورت بروز - م) به وقوع اسیدوز هیپرکلرمیک در خلال درمان DKA کمک می کند. گام اساسی در درمان این وضعیت تجویز انسولین رگولار وریدی است که در فصل ۴۱۷ به تفصیل بررسی شده است.

کتواسیدوز الکلی (AKA). افرادی که اعتیاد مزمن به الکل دارند زمانی که به طور ناگهانی مصرف الکل را کم کنند و تغذیه نامناسبی داشته باشند، ممکن است دچار کتواسیدوز شوند؛ AKA معمولاً با نوشیدن افراطی مقدار زیادی الکل، استفراغ، درد شکم، گرسنگی طولانی، کاهش حجم همراه می باشد. غلظت گلوکز متغیر است و امکان دارد اسیدوز به علت افزایش کتونها به ویژه β - هیدروکسی بوتیرات، شدید باشد. کاهش خون رسانی ممکن است تولید اسیدلاکتیک را تشدید کند، آلكالوز تنفسی مزمن ممکن است با بیماری کبدی همراهی داشته باشد و آلكالوز متابولیک ممکن است بدلیل استفراغ روی دهد (به رابطه بین ΔAG و ΔHCO_3^- مراجعه نمائید). بنابراین، اختلالات مختلط اسید - باز در کتواسیدوز الکلی شایع است. با برگشت گردش خون به حالت طبیعی توسط سالن ایزوتونیک، تجمع ترجیحی بتا هیدروکسی بوتیرات به استواساتات تغییر پیدا می کند. به همین علت است که اغلب در بالین مشاهده می شود با بهبود بیمار، واکنش مثبت به نیتروپروپوساید زیادتر می گردد. واکنش نیتروپروپوساید - کتون^۱ می تواند استواسیتیک اسید را شناسایی کند ولی در مورد β - هیدروکسی بوتیرات این طور نیست به طوری که میزان کتوز و کتونوری نه تنها با درمان تغییر می کند بلکه در ابتدا ممکن است کمتر از حد واقعی برآورد شود. بیماران مبتلا به، کتواسیدوز الکلی معمولاً بر خلاف DKA که کارکرد کلیوی شان اغلب بدلیل کاهش حجم (دیورز اسموتیک) یا نفروپاتی دیابتی مختل شده است، معمولاً با عملکرد به نسبت طبیعی کلیوی مراجعه می کنند. بیماران AKA که عملکرد کلیوی طبیعی دارند ممکن است مقادیر نسبتاً زیادی از کتواسیدها را در ادرار دفع کنند و بنابراین ممکن است یک شکاف آنیونی نسبتاً طبیعی و تفاوت آشکار در نسبت $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$ داشته باشند.

اتیلن گلیکول. (فصل ۴۷۲e را نیز ملاحظه نمایید)

خوردن اتیلن گلیکول (عموماً در ماده ضدیخ از آن استفاده می‌شود) سبب اسیدوز متابولیک و صدمه شدید به دستگاه عصبی مرکزی، قلب، ریه‌ها، و کلیه‌ها می‌شود. افزایش AG و شکاف اسمولی را به اتیلن گلیکول و متابولیت‌های آن شامل اسید اگزالیک، اسید گلیکولیک، اسیدهای آلی دیگر نسبت می‌دهند. تولید اسید لاکتیک ثانویه به مهار چرخه تری کربوکسیلیک اسید و تغییر وضعیت اکسیداسیون - احیای داخل سلولی افزایش می‌یابد. تشخیص با یافتن بلورهای اگزالات در ادرار، شکاف اسمولی در سرم، و اسیدوز با شکاف آنیونی بالا تسهیل می‌گردد. اگرچه کاربرد لامپ وود امکان مشاهده خاصیت فلوئورسانس ضد یخ در درون ادرار بیمارانی که اتیلن گلیکول خورده‌اند را نیز فراهم می‌آورد لیکن این روش به ندرت قابل تکرار است. ترکیب شکاف آنیونی بالا و شکاف اسمولی بالا در بیماری که مظنون به مصرف اتیلن گلیکول است باید مدرکی از مسمومیت با اتیلن گلیکول در نظر گرفته شود در چنین شرایطی نباید درمان را تا اندازه‌گیری سطح اتیلن گلیکول به تأخیر انداخت.

اسیدوز ناشی از اتیلن گلیکول

درمان

این وضعیت عبارت است از برقرار کردن سریع دیورز با سالیन یا ماده اسموتیک، مکملهای تیامین و پیریدوکسین، فومپیزول^۱، و به‌طور معمول همودیالیز. تجویز داخل وریدی مهارکننده الکل دهیدروژناز - یعنی فومپیزول (۴- متیل پیرازول؛ به مقدار ۱۵mg/kg به صورت دوز بارگیری)، داروی ارجح است و این مزیت را دارد که سبب کاهش قابل پیش‌بینی سطح اتیلن گلیکول می‌شود بدون آنکه همانند انفوزیون اتیل الکل باعث تغییر بیش از حد وضعیت هوشیاری بشود. در صورت استفاده از اتانول وریدی باید انفوزیون ادامه یابد تا به سطح خونی ۲۲mmol/L (۱۰۰mg/dL) برسد. هم فومپیزول و هم اتانول به دلیل رقابت با اتیلن گلیکول در متابولیسم توسط الکل دهیدروژناز سبب کاهش میزان سمیت آن می‌شوند. در صورتی که pH شریانی کمتر از ۷/۳ و شکاف اسمولی بیش از ۲۰mOsm/kg باشد، استفاده از همودیالیز اندیکاسیون دارد.

سیستمیک گردد. به دنبال دیورز قلیایی باید وقوع هیپوکالمی را انتظار داشت که درمان سریع و قاطعانه آن لازم است. به علت خطر بروز هیپوگلیسمی، تجویز مایعات حاوی گلوکز لازم است. دفع نامحسوس و بیش از حد مایع، ممکن است باعث کاهش حجم شدید و هیپوناترمی گردد. اگر نارسایی کلیه مانع پا کسازی سریع سالیسیلات شود می‌توان همودیالیز را با استفاده از مایع دیالیزی بی‌کربنات‌دار انجام داد.

الکل‌ها. در اکثر حالات فیزیولوژیک، سدیم، اوره، و گلوکز، فشار اسمزی خون را تأمین می‌کنند. اسمولالیتۀ پلاسما برطبق رابطه زیر محاسبه می‌شود: (همگی برحسب میلی‌مول بر لیتر) $P_{osm} = 2Na^+ + Glu + BUN$ یا با استفاده از مقادیر معمول آزمایشگاهی که در آن گلوکز و BUN برحسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر بیان می‌شوند به‌دست می‌آید:

$$P_{osm} = 2Na^+ + \frac{Glu}{18} + \frac{BUN}{2.8}$$

اسمولالیتۀ محاسبه شده و اندازه‌گیری شده باید کمتر از ۱۰ تا ۱۵ میلی‌مول بر کیلوگرم آب با هم اختلاف داشته باشند. زمانی که اسمولالیتۀ اندازه‌گیری شده نسبت به اسمولالیتۀ محاسبه شده بیش از ۱۰ تا ۱۵ میلی‌مول بر کیلوگرم آب بالاتر باشد، یکی از دو حالت زیر غالب است. یا سدیم سرم به‌طور کاذب پایین است که این حالت در هیپرلیپیدمی یا هیپرپروتئینمی رخ می‌دهد (هیپوناترمی کاذب) یا اینکه اسمولیت‌هایی غیر از نمک‌های سدیم، گلوکز، یا اوره در پلاسما انباشته شده‌اند. نمونه‌های این اسمولیت‌ها عبارت‌اند از مانیتول، مواد حاجب رادیوگرافی، ایزوپروپیل الکل، اتیلن گلیکول، اتانول، پروپیلن گلیکول، متانول و استون. در این حالت تفاوت میان اسمولالیتۀ محاسبه شده و اسمولالیتۀ اندازه‌گیری شده (شکاف اسمولی) متناسب با غلظت ماده محلول اندازه‌گیری نشده می‌باشد. با شرح حال و ظن بالینی بجا تشخیص شکاف اسمولی در تعیین وجود اسیدوز شکاف آنیونی مربوط به سموم مفید است. سه نوع الکل ممکن است مسمومیت‌کننده ایجاد نمایند: اتیلن گلیکول، متانول، و ایزوپروپیل الکل. همگی سبب افزایش شکاف اسمولی می‌شوند، اما تنها در دو مورد اول اسیدوز با شکاف آنیونی بالا وجود دارد.

مادر سبب سمیت می شود نه متابولیت های آن و اسیدوز با شکاف آنیونی وجود ندارد چون استون به سرعت دفع می شود. هم ایزوپروپیل الکل و هم استون شکاف اسمولی را افزایش می دهند، و هیپوگلیسمی شایع است. در صورتی که وضعیت بیمار ظرف چند ساعت به طور قابل توجهی بهبود نیابد باید تشخیص های دیگری را مدنظر داشت. برای بیمارانی که از نظر همودینامیکی غیر پایدار هستند و سطح پلاسمایی بالای ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر دارند باید همودیالیز را مدنظر داشت.

مسمومیت با ایزوپروپیل الکل

درمان

درمان مسمومیت با ایزوپروپانول شامل درمان انتظاری و حمایتی، تجویز درون وریدی مایعات، تنگ کننده های عروقی و در صورت لزوم حمایت تنفسی است و گاهی دیالیز در صورت طول کشیدن کما، ناپایداری وضع همودینامیکی، با سطح سرمی ایزوپروپیل الکل بالاتر از ۴۰۰ mg/dL ضرورت می یابد.

اسید پروگلوتامیک. اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی بالا ناشی از استامینوفن ناشایع است ولی اغلب اوقات در بیمارانی که مصرف بیش از دوز مجاز استامینوفن داشته اند، یا مصرف دوزهای معمول توسط بیماران دچار سوء تغذیه یا به شدت بدحال تشخیص داده می شود. در موارد اسیدوز با شکاف آنیونی بالای غیر قابل توجه بدون افزایش شکاف اسمولی در بیمارانی که استامینوفن دریافت می کنند، پس از استامینوفن در مقام بعدی باید به تجمع ۵-اوکسوپروپیل مشکوک بود. نخستین اقدام در درمان قطع فوری دارو است. علاوه بر آن باید بی کربنات سدیم وریدی تجویز شود. با وجودی که N-استیل سیستئین پیشنهاد شده است مشخص نیست که آیا در این شرایط با افزایش غلظت های درون سلولی گلو تاتیون سبب تسریع متابولیسم ۵-اوکسوپروپیل می شود یا خیر.

نارسایی کلیه (فصل ۳۳۵ را نیز ملاحظه نمایید)
اسیدوز هیپرکلرمیک مربوط به نارسایی متوسط کلیه در نهایت به اسیدوز با شکاف آنیونی بالا مربوط به نارسایی

متانول. (فصل ۴۷۲e را نیز ملاحظه نمایید) خوردن متانول (الکل چوب) باعث اسیدوز متابولیک می شود و متابولیت های آن، فرمالدئید و اسید فرمیک موجب صدمه شدید به عصب بینایی و دستگاه عصبی مرکزی می شوند. اسید لاکتیک، کتواسیدها، و سایر اسیدهای آلی شناسایی نشده ممکن است در ایجاد اسیدوز سهمیم باشند. با توجه به وزن مولکولی پایین متانول (۳۲ دالتون) معمولاً شکاف اسمولی وجود دارد.

اسیدوز ناشی از متانول

درمان

مشابه درمان مسمومیت با اتیلن گلیکول است و شامل اقدامات حمایتی کلی، تجویز فومپیزول و همودیالیز می باشد (مشابه بالا).

پروپیلن گلیکول. پروپیلن گلیکول ناقلی است که جهت تجویز داخل وریدی دیازپام، لورازپام، فنوباریتال، نیتروگلیسرین، اتومیدیت^۱، انوکسیمون^۲، و فنی توئین استفاده می شود. به طور کل کاربرد محدود پروپیلن گلیکول به صورت این فرآورده های وریدی بی خطر است لیکن موارد سمیت نیز گزارش شده اند که اغلب موارد در بخش های مراقبت های ویژه و در بیمارانی که تحت درمان مکرر یا مداوم قرار دارند رخ می دهد. این نوع از اسیدوز با شکاف بالا را باید در بیمارانی که دچار اسیدوز با شکاف آنیونی بالای آنیونی غیر قابل توجه، هیپراسمولالیته، و وخیم شدن وضعیت بالینی هستند مدنظر داشت. پروپیلن گلیکول نیز مانند اتیلن گلیکول و متانول توسط الکل دهیدروژناز متابولیزه می شود. در موارد مسمومیت با پروپیلن گلیکول نخستین پاسخ توقف انفوزیون مشکل آفرین است. علاوه بر این، باید فومپیزول نیز برای بیماران مبتلا به اسیدوز تجویز شود.

ایزوپروپیل الکل. ایزوپروپانول خورده شده به سرعت جذب می شود و مصرف میزان کمی در حد ۱۵۰ میلی لیتر از الکل جلا، محلول، یا یخ زدا می تواند کشنده باشد. سطح پلاسمایی بالاتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر تهدید کننده حیات است. ایزوپروپیل الکل توسط الکل دهیدروژناز به استون متابولیزه می شود. ویژگی های مشخص کننده از این نظر با اتیلن گلیکول و متانول متفاوت هستند که خود ترکیب

شکاف آنیونی می‌شوند. بنابراین در اسیدوز خالص بدون شکاف آنیونی، افزایش غلظت یون کلر نسبت به مقدار طبیعی آن تقریباً برابر با کاهش غلظت یون بی‌کربنات است. نبود چنین رابطه‌ای مطرح‌کننده اختلالی مختلط است.

اسیدوز متابولیک بدون شکاف آنیونی

درمان

مدفوع اسهالی حاوی غلظت یون بی‌کربنات و یون بی‌کربنات تجزیه شده بیشتری نسبت به پلاسما می‌باشد و بدین ترتیب موجب اسیدوز متابولیک همراه با کاهش حجم خون می‌شود. به جای pH اسیدی ادرار (که در اسیدوز سیستمیک انتظار آن می‌رود) pH ادرار معمولاً بیش از ۶ است زیرا اسیدوز متابولیک و هیپوکالمی، ساخت و دفع کلیوی یون آمونیوم را افزایش می‌دهند و بدین طریق یک بافر ادراری که pH ادرار را بالا می‌برد فراهم می‌شود. اسیدوز متابولیک ناشی از دفع گوارشی همراه با pH ادراری بالا را می‌توان از اسیدوز لوله‌ای کلیوی (RTA) افتراق داد، زیرا دفع ادراری یون آمونیوم در RTA به‌طور تیبیک پایین می‌باشد در حالیکه در اسهال بالاست. سطوح ادراری یون آمونیوم را می‌توان با محاسبه شکاف آنیونی ادرار (UAG) برآورد نمود:

$$UAG = [Na^+ + K^+]_{U} - [Cl]_{U}$$

زمانی که $[Na^+ + K^+]_{U} > [Cl]_{U}$ باشد، براساس تعریف، UAG منفی است، که بیان‌گر این مطلب است که سطح آمونیوم ادرار به‌طور متناسبی افزایش یافته است و علتی خارج کلیوی را برای اسیدوز مطرح می‌سازد. برعکس، وقتی UAG مثبت باشد، سطح آمونیوم ادراری پایین است و علت کلیوی برای اسیدوز مطرح می‌شود.

RTA پروگزیمال (نوع II) (فصل ۳۳۹) غالباً

ناشی از اختلال فراگیر کارکرد لوله‌های پروگزیمال می‌باشد و با گلیکوزاوری، آمینواسیدوری فراگیر، و فسفاتوری تظاهر می‌یابد (سندرم فانکونی). در این حالت سطح $[HCO_3^-]$ پلاسما پایین، و pH ادرار اسیدی ($pH < 5.5$) است. کسر دفعی $[HCO_3^-]$ هنگامی که غلظت سرمی HCO_3^- بالای 2.0 mmol/L باشد، ممکن است از ۱۵-۱۰ درصد تجاوز کند. از

پیشرفته کلیه تبدیل خواهد شد. پاکسازی و بازجذب ضعیف آنیونهای آلی، در آسیب‌زایی آن نقش دارند. با پیشرفت بیماری کلیوی سرانجام تعداد نفرون‌های فعال آن قدر کم می‌شود که قادر به برابری با تولید دقیق اسید نیست. بنابراین مشخصه اسیدوز اورمیک، کاهش میزان تولید و دفع یون آمونیوم است. اسید احتباس یافته در بیماری مزمن کلیه، توسط نمکهای قلیایی موجود در استخوان بافر می‌شود. با وجود احتباس قابل توجه اسید (تا ۲۰ میلی‌مول در روز)، کاهش بیشتری در غلظت یون بی‌کربنات سرم ایجاد نمی‌شود که نشان‌دهنده مداخله بافرهایی غیر از بافرهای بخش خارج سلولی می‌باشد. اسیدوز متابولیک مزمن موجب از دست رفتن قابل ملاحظه توده استخوانی به علت کاهش کربنات کلسیم استخوان می‌شود. اسیدوز مزمن، دفع ادراری کلسیم را نیز متناسب با احتباس تجمعی اسید افزایش می‌دهد.

نارسایی کلیه

درمان

به دلیل ارتباط اسیدوز نارسایی کلیه با کاتابولیسم عضله و بیماری استخوانی هم اسیدوز اورمیک و هم اسیدوز هیپرکلرمیک ناشی از نارسایی کلیه هر دو نیاز به جایگزینی مواد قلیایی خوراکی دارند تا غلظت یون بی‌کربنات بیش از ۲۲ میلی‌مول در لیتر حفظ شود. این اقدام را می‌توان با مقادیر نسبتاً کم قلیا (روزانه ۱ تا ۱/۵ میلی‌مول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) انجام داد. سیتрат سدیم (محلول شول)^۱ یا قرصهای بی‌کربنات سدیم (قرص‌های ۶۵۰mg حاوی $1/7 \text{ meq}$)، نمکهای قلیایی‌کننده‌ای هستند که اثربخشی برابر دارند. سیترات، بازجذب آلومینیوم را از لوله‌گوارش افزایش می‌دهد و هرگز نباید با آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم مصرف شود زیرا خطر مسمومیت با آلومینیوم وجود دارد.

اسیدوزهای متابولیک بدون شکاف آنیونی^۲

مواد قلیایی می‌توانند از طریق لوله‌گوارش در اثر اسهال یا از طریق کلیه‌ها (در اسیدوز لوله‌ای کلیوی، RTA) از دست بروند. در این گونه اختلالات (جدول ۵-۶۶) تغییرات معکوس غلظت یون کلر و یون بی‌کربنات، موجب طبیعی ماندن

آنجا که در این بیماران HCO_3^- در لوله پروگزیمال باز جذب نمی‌شود، درمان با NaHCO_3 موجب افزایش دفع کلیوی پتاسیم و هیپوکالمی می‌گردد.

یافته‌های تیپیک در اشکال ارثی یا اکتسابی RTA کلاسیک دیستال (RTA نوع اول) عبارت‌اند از هیپوکالمی، اسیدوز متابولیک بدون شکاف آنیونی، کم بودن دفع ادراری NH_4^+ (UAG مثبت، $[\text{NH}_4^+]$ ادراری پایین)، و بالا بودن نامتناسب pH ادراری (pH بیش از ۵/۵). بیشتر این بیماران دچار هیپوسیترات‌اوری و هیپرکلسی‌اوری هستند بنحوی که نفرولیتiaz، نفروکلسینوز، و بیماری استخوانی در آنها شایع است. در RTA فراگیر دیستال (RTA نوع چهار)، هیپرکالمی ایجاد شده با کاهش GFR تناسب ندارد که علت آن وجود همزمان اختلال در ترشح پتاسیم و اسید می‌باشند. دفع ادراری آمونیوم همیشه کاهش می‌یابد و کارکرد کلیه ممکن است دچار آسیب شود، که از نمونه‌های آن می‌توان نفروپاتی دیابتی، اوروپاتی انسدادی، یا بیماری لوله‌ای - بینابینی مزمن را نام برد.

هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک به‌طور تیپیک باعث اسیدوز متابولیک بدون شکاف آنیونی می‌گردد که اغلب در بالغین مسن تری که دچار دیابت شیرین یا بیماری لوله‌ای - بینابینی و نارسایی کلیوی هستند، رخ می‌دهد. این بیماران معمولاً دچار CKD خفیف تا متوسط (GFR معادل ۵۰-۲۰ mL در دقیقه) و اسیدوز همراه با افزایش غلظت یون پتاسیم سرم (۵/۲ تا ۶ میلی‌مول در لیتر)، افزایش همزمان فشارخون، و نارسایی احتقانی قلب می‌باشند. اسیدوز متابولیک و هیپرکالمی هر دو نامتناسب با میزان اختلال GFR می‌باشند. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی - تری‌متوپریم، پنتامیدین، مهارکننده‌های ACE - نیز می‌توانند در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی موجب اسیدوز متابولیک بدون شکاف آنیونی شوند (جدول ۵-۶۶).

آلکالوز متابولیک

تظاهرات آلکالوز متابولیک عبارت‌اند از: افزایش pH شریانی، افزایش غلظت یون بی‌کربنات سرم، افزایش

علل اسیدوز با شکاف آنیونی طبیعی

جدول ۵-۶۶

I. اتلاف گوارشی بی‌کربنات

الف. اسهال

- ب. درناز خارجی یا نکراس یا روده کوچک
- پ. اورتوسیگموئیدوستومی^۱، قوس ژژنومی^۲، قوس ایلئومی
- ت. داروها
۱. کلریدکلسیم (عامل اسیدی‌کننده)
۲. سولفات منیزیم (اسهال)
۳. کلسیتیرامین (اسهال اسیدصفراوی)

II. اسیدوز کلیوی

الف. هیپوکالمی

۱. RTA پروگزیمال (نوع II) / ناشی از دارو: استارولامید، توپیرامات
۲. RTA دیستال (نوع I) (کلاسیک) / ناشی از دارو: آمفوتریسین B، ایزوفسفامید
- ب. هیپرکالمی

۱. اختلال منتشر کارکرد نفرون دیستال (RTA نوع ۴)
- الف. کمبود مینرالوکورتیکوئید
- ب. مقاومت به مینرالوکورتیکوئید (PHA1، انورومی غالب)
- پ. نقص ولتاژ (PHA1، انوروم مغلوب، و PHAII)
- ت. بیماری لوله‌ای بینابینی

پ. نورموکالمی

۱. بیماری مزمن پیشرونده کلیه

III. هیپرکالمی ناشی از دارو (به همراه نارسایی کلیه)

- الف. مدتهای نگهدارنده پتاسیم (آملوراید - تریامترن - اسپرنولاکتون - آلبرنون)
- ب. تری‌متوپریم
- پ. پنتامیدین
- ت. مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مسدود گیرنده آنژیوتانسین
- ث. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی
- ج. مهارکننده‌های کلسینورین

IV. سایر علل

- الف. مقادیر زیاد اسید (کلرید آمونیوم، تغذیه کامل وریدی)
- ب. از دست رفتن منبع باقوه بی‌کربنات: کتوز به همراه دفع کتون
- پ. اسیدوز ناشی از افزایش حجم (تجویز سریع محلول سالین)
- ت. هیپورات
- ث. رزینهای مبادله کننده کاتیون

PHA = هیپوآلدوسترونیسم کاذب

۱- سیگموئید-ureterosigmoidostomy: بازکردن سر حالب در کولون م.
۲- jejunal loop: ایجاد آناستوموز بین ابتدا و انتهای ژژنوم - م

جدول ۶-۶۶ علل آلکالوز متابولیک

- I بار زیاد بودن بی کربنات پروژناد
الف. تجویز حاد مواد قلیایی
ب. سندرم شیر - قلیا
- II کاهش حجم مؤثر مایع خارج سلولی، فشارخون طبیعی، کمبود یون پتاسیم، و هیپوآلدوسترونیسم هیپررینمیسم ثانویه
الف. منشا گوارشی
۱. استفراغ
۲. آسیراسون معده
۳. اسهال کلریدی مادرزادی
۴. آدنوم ویلوس
ب. منشا کلیوی
۱. دیورتیکها
۲. وضعیت بعد از هیپرکاپنه
۳. هیپرکلسمی / هیپوپاراتیروئیدیسم
۴. بهبود از اسیدوز لاکتیک یا کتواسیدوز
۵. آنیونهای غیرقابل بازجذب شامل بنی سلیلن، کاربنی سلیلن
۶. کمبود یون منیزیم
۷. کاهش یون پتاسیم
۸. سندرم بارتر (جهشهای غیرفعال ساز ناقلین و کانالهای یونی در TALH)
۹. سندرم جیتلن (جهش غیرفعال ساز در پمپ هم انتقالی $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ در لوله پیچیده دور)
- III افزایش حجم مایع خارج سلولی، فشارخون بالا، کمبود یون پتاسیم، و فزونی مینرالوکورتیکوئید
الف. مقادیر بالای رنین
۱. تنگی شریان کلیوی
۲. فشارخون بالای تسریع شده
۳. تومور ترشح کننده رنین
۴. استروژن درمانی
ب. مقادیر پایین رنین
۱. آلدوسترونیسم اولیه
الف. آدنوم
ب. هیپرپلازی
پ. کارسینوم
۲. نقایص آنزیمهای آدرنال
الف. کمبود ۱۱ بتا هیدروکسیلاز
ب. کمبود ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز
۳. سندرم یا بیماری کوشینگ
۴. سایر علل
الف. شیرین بیان
ب. کاربنوکسولون
پ. تنباکوی جویدنی
- IV جهش عملکردی در کانال سدیمی کلیه همراه با اتساع ECFV، فشارخون بالا، کمبود K^+ ، و هیپوآلدوسترونیسم هیپررینمیسم
الف. سندرم لیدل

ECFV = حجم مایع خارج سلولی؛ TALH = شاخه ضخم صعودی قوس هنتل؛ DCT = لوله پیچیده دور.

PaCO_2 در نتیجه کاهش جبرانی تهویه آلوئولی (جدول ۶-۶۶). آلکالوز متابولیک اغلب با هیپوکلرمی و هیپوکالمی همراه است. pH خون شریانی تشخیص را تأیید می کند زیرا pH خون شریانی در آلکالوز متابولیک افزایش می یابد و در اسیدوز تنفسی کاهش یافته یا طبیعی می باشد. آلکالوز متابولیک اغلب همراه با سایر اختلالات، نظیر اسیدوز یا آلکالوز تنفسی یا اسیدوز متابولیک دیده می شود.

مکانیسم آسیب زایی

آلکالوز متابولیک در نتیجه دریافت خالص غلظت یون بی کربنات یا از دست رفتن اسید غیر فرار (معمولاً اسید کلریدریک از طریق استفراغ) از مایع خارج سلولی ایجاد می شود. اضافه شدن HCO_3^- به مایع خارج سلولی، مستلزم دریافت آن به صورت پروژناد و یا نتیجه تولید آن در درون بدن می باشد، که قسمتی از این تولید و یاکل آن در کلیه ها صورت می گیرد. از آنجا که اضافه شدن مواد قلیایی به بدن غیرمعمول است این اختلال شامل یک مرحله تولیدی می باشد که در آن معمولاً دفع اسید موجب آلکالوز می شود، و همچنین یک مرحله نگهدارنده که در آن کلیه ها قادر به جبران اختلال مذکور با دفع یون بی کربنات نمی باشند.

ادامه آلکالوز متابولیک نمایانگر نارسا بودن کلیه ها در حذف یون بی کربنات به روش معمول است. در صورتی که یکی از دو مکانیسم زیر فعال باشد کلیه ها مازاد مواد قلیایی را به جای دفع کردن، حفظ می کنند و آلکالوز ادامه می یابد: (۱) کمبود حجم، کمبود کلرید و کمبود یون پتاسیم به همراه هم و همراه با کاهش GFR؛ یا (۲) وجود هیپوکالمی به دلیل هیپرآلدوسترونیسم خودکار. در حالت اول، آلکالوز با تجویز NaCl و KCl تصحیح می گردد در حالی که در حالت دوم اصلاح آلکالوز با دارو یا اقدامات جراحی ممکن است ضرورت یابد و با تجویز سالیین صورت نمی پذیرد.

تشخیص افتراقی

برای تأیید علت آلکالوز متابولیک (جدول ۶-۶۶) ارزیابی وضعیت حجم مایع خارج سلولی (ECFV)، فشارخون در حال خوابیده و ایستاده، غلظت یون پتاسیم سرم، و سیستم رنین - آلدوسترون ضروری است. به عنوان مثال فشارخون بالای مزمن و هیپوکالمی در بیماری که دچار آلکالوز است، فزونی مینرالوکورتیکوئیدها یا مصرف دیورتیک در فرد مبتلا

آلکالوز متابولیک همراه با کاهش حجم ECF، کاهش یون پتاسیم، و هیپرآلدوسترونیسم هیپررینمیک ثانویه

منشأ گوارشی. از دست رفتن گوارشی H^+ در اثر استفراغ یا آسپیراسیون معده سبب احتباس یون بی‌کربنات می‌شود. در حین استفراغ فعال، بار یون بی‌کربنات پاکسازی شده به طور حاد افزایش می‌یابد تا بر ظرفیت بازجذب آن در لوله‌های نزدیک غلبه یابد و در نتیجه ادرار قلیایی می‌شود و میزان پتاسیم آن بالا می‌رود. با توقف استفراغ، پایدار ماندن کمبود حجم، پتاسیم، و کلرید به دلیل افزایش ظرفیت نفرون در بازجذب HCO_3^- سبب پایدار ماندن آلکالوز می‌شود. تصحیح کاهش ECFV توسط NaCl و جبران کمبود K^+ با برگرداندن توانایی کلیه‌ها در دفع فرونی بی‌کربنات، سبب تصحیح اختلال اسید و باز می‌شود.

منشأ کلیوی. داروهای دیورتیک (فصل ۲۷۹ را نیز ملاحظه نمایید) داروهایی نظیر تیازیدها و دیورتیک‌های قوس هنله (فوروسماید، بومتانید، تورسماید، اتاکرینیک اسید) که دفع کلر در ادرار را زیاد می‌کنند، ECFV را بدون تغییر دادن مقدار کل بی‌کربنات بدن، به طور حاد کاهش می‌دهند. غلظت یون بی‌کربنات سرم افزایش می‌یابد زیرا کاهش ECFV موجب "تجمع" $[HCO_3^-]$ در پلاسما می‌شود (آلکالوز ناشی از کاهش حجم^۱). تجویز مزمن دیورتیک‌ها با افزایش تحویل نمک به لوله دور و در نتیجه تحریک ترشح یون‌های پتاسیم و هیدروژن تمایل به ایجاد آلکالوز دارد. آلکالوز بر اثر تداوم کاهش ECFV، هیپرآلدوسترونیسم ثانویه، کمبود یون پتاسیم، و اثر مستقیم داروی دیورتیک (تا زمانی که تجویز آن ادامه یابد) حفظ می‌شود. آلکالوز با تجویز محلول سالین ایزوتونیک جهت اصلاح کمبود ECFV برطرف می‌شود.

اختلالات از دست دهنده مواد محلول: سندرم بارتر و سندرم جیتلمن. فصل ۳۳۹ را ملاحظه نمایید.

آنیون‌های غیرقابل بازجذب و کمبود منیزیم. تجویز مقادیر فراوان آنیون‌های غیرقابل بازجذب، نظیر پنی‌سیلین یا کاربنی‌سیلین قادر است اسیدی‌سازی ادرار و ترشح یون

به فشارخون بالا را مطرح می‌سازد. فعالیت پایین رنین پلاسما و طبیعی بودن غلظت یون‌های سدیم و کلر ادرار در بیماری که داروهای دیورتیک مصرف نمی‌کند نشانه سندرم ازدیاد اولیه مینرالوکورتیکوئید است. مجموعه هیپوکالمی و آلکالوز در بیماری که فشارخون طبیعی دارد و فاقد ادم است، ممکن است ناشی از سندرم بارتر یا جیتلمن، کمبود منیزیم، استفراغ، مواد قلیایی برون‌زاد، یا مصرف ترکیبات دیورتیک باشد. تعیین الکترولیت‌های ادراری (خصوصاً غلظت یون کلر ادرار) و غربالگری ادرار از نظر مواد دیورتیک نیز ممکن است سودمند باشد. اگر ادرار قلیایی باشد و غلظت یون سدیم و پتاسیم بالا اما غلظت یون کلر پایین باشد تشخیص معمولاً استفراغ (آشکار یا پنهانی) یا خوردن مواد قلیایی است. اگر ادرار نسبتاً اسیدی باشد و غلظت یون سدیم، یون پتاسیم و یون کلر آن پایین باشد، بیشترین احتمالات عبارت‌اند از استفراغ قبلی، وضعیت پس از هیپرکاپنه، یا مصرف قبلی دیورتیک. از طرف دیگر اگر غلظت سدیم، پتاسیم و کلر ادراری کاهش نیافته باشد، باید کاهش منیزیم، سندرم بارتر یا جیتلمن، یا مصرف اخیر دیورتیک مدنظر قرار گیرند. تشخیص سندرم بارتر از سندرم جیتلمن با توجه به وجود هیپوکلسمی اوری و هیپومنیزیمی در سندرم جیتلمن صورت می‌گیرد.

تجویز مواد قلیایی تجویز مزمن مواد قلیایی به افرادی که کارکرد کلیوی طبیعی دارند، بندرت باعث ایجاد آلکالوز می‌شود. البته، آلکالوز ممکن است در بیمارانی که اختلالات همزمان همودینامیک دارند، ایجاد شود که علت آن بیشتر بودن HCO_3^- از ظرفیت طبیعی دفع HCO_3^- یا افزایش بازجذب HCO_3^- می‌باشد. اینها بیمارانی هستند که یون بی‌کربنات (خوراکی یا داخل وریدی)، به مقدار زیادی استات (از طریق محلول‌های تغذیه تزریقی)، مقدار زیادی سیترات (از طریق تزریق خون مکرر)، یا آنتی‌اسید به علاوه رزین‌های مبادله‌کننده کاتیون (هیدروکسید آلومینیوم و سولفونات پلی‌استیرین سدیم) دریافت می‌کنند. در بیمارانی که تحت مراقبت‌های پرستاری در منزل هستند میزان بروز آلکالوز متابولیک در صورت تغذیه با لوله معده نسبت به افراد مشابه با تغذیه دهانی بیشتر است.

آلکالوز متابولیک همراه با افزایش ECFV، فشار

خون بالا، و هیپوآلدوسترونیسم

افزایش سطح آلدوسترون ممکن است نتیجه تولید بیش از حد خودکار اولیه آن توسط آدرنال یا آزادسازی ثانویه آلدوسترون بدلیل تولید بیش از حد رنین از کلیه‌ها باشد. فزونی بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها میزان مطلق دفع اسید را افزایش می‌دهد و ممکن است باعث آلکالوز متابولیکی شود که امکان دارد بر اثر کمبود یون پتاسیم وخیم تر شود. افزایش ECFV ناشی از احتباس نمک، موجب فشارخون بالا می‌شود. دفع ادراری پتاسیم پایدار می‌ماند زیرا فزونی مینرالوکورتیکوئید و جذب یون Na در لوله دور باعث افزایش دفع یون پتاسیم، کمبود مداوم K^+ به همراه پرنوشی، ناتوانی در تغلیظ ادرار، و پرادراری می‌گردد.

سندرم لیدل (فصل ۳۳۹) در اثر افزایش فعالیت کانالهای یون سدیم در مجاری جمع‌کننده (ENaC) ایجاد می‌شود و یک اختلال تک‌ژنی نادر از فشارخون بالا است که ناشی از افزایش حجم است و با آلکالوز هیپوکالمیک و سطح طبیعی آلدوسترون تظاهر می‌یابد.

علامه در آلکالوز متابولیک تغییرات کارکرد دستگاه عصبی مرکزی و محیطی مشابه تغییراتی هستند که در هیپوکسمی (فصل ۴۲۳) دیده می‌شود؛ علامه عبارت‌اند از: تیرگی، شعور، خواب‌آلودگی، و استعداد ابتلا به تشنج، پارستزی، انقباضات دردناک عضلانی، تتانی، وخیم تر شدن آریتمی‌ها، و هیپوکسمی در بیماری انسدادی مزمن ریوی. اختلالات الکترولیتی مربوطه شامل هیپوکالمی و هیپوفسفاتمی می‌باشند.

آلکالوز متابولیک

درمان

درمان به‌طور عمده بر اصلاح محرک زمینه‌ای تولید یون بی‌کربنات متمرکز می‌باشد. اگر آلدوسترونیسم اولیه، تنگی شریان کلیوی، یا سندرم کوشینگ وجود داشته باشد، اصلاح علت زمینه‌ای آلکالوز را برطرف خواهد کرد. اتلاف غلظت یون هیدروژن از طریق معده یا کلیه‌ها را با استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون یا قطع دیورتیک می‌توان کاهش داد. جنبه دوم درمان عبارت است از برداشتن عواملی

پتاسیم در لوله دور را با افزایش اختلاف پتانسیل در دو طرف اپیتلیوم افزایش دهد. کمبود یون منیزیم موجب آلکالوز هیپوکالمیک می‌شود که این امر با افزایش اسیدی‌سازی ادرار در لوله دور از طریق تحریک ترشح رنین و بنابراین آلدوسترون صورت می‌پذیرد.

کاهش پتاسیم. کمبود مزمن یون پتاسیم ممکن است با افزایش دفع اسید در ادرار موجب آلکالوز متابولیک شود. هم تولید NH_4^+ و هم جذب آن افزایش می‌یابد و بازجذب HCO_3^- نیز تحریک می‌گردد. کمبود مزمن یون پتاسیم، پمپ $ATPase - K^+ - H^+$ کلیوی را تنظیم افزایش می‌کند تا جذب یون پتاسیم به قیمت افزایش ترشح یون هیدروژن بیشتر شود. آلکالوز همراه با کمبود شدید یون پتاسیم به تجویز نمک مقاوم است، ولی اصلاح کمبود یون پتاسیم، آلکالوز را برطرف می‌کند.

پس از درمان اسیدوز لاکتیک یا کتواسیدوز. زمانی که محرک زمینه‌ای تولید اسید لاکتیک یا کتواسیدوز به سرعت برطرف شود، همانطور که در اصلاح نارسایی گردش خونی یا بر اثر انسولین درمانی مشاهده می‌شود، لاکتات یا کتونها جهت ایجاد مقدار معادلی از یون بی‌کربنات متابولیزه می‌شوند. سایر منابع یون بی‌کربنات جدید نیز به مقدار اصلی تولید شده توسط متابولیسم آنیون آلی اضافه می‌شوند و انبوهی از بی‌کربنات به وجود می‌آید. این منابع عبارت‌اند از (۱) یون بی‌کربنات جدیدی که در نتیجه افزایش دفع اسید طی دوره اسیدوز پیشین توسط کلیه‌ها به خون اضافه شده است و (۲) درمان با مواد قلیایی در طول مرحله درمانی اسیدوز. کاهش ECFV ناشی از اسیدوز و کمبود یون پتاسیم، در جهت حفظ آلکالوز عمل می‌کنند.

وضعیت بعد از هپرکایته. احتباس طولانی مدت CO_2 همراه با اسیدوز مزمن تنفسی، جذب کلیوی یون بی‌کربنات و تولید یون بی‌کربنات جدید را افزایش می‌دهد (افزایش میزان مطلق دفع اسید). اگر $PaCO_2$ به‌طور ناگهانی به حد طبیعی بازگردد، آلکالوز متابولیک بر اثر بالا بودن پایدار غلظت یون بی‌کربنات ایجاد می‌شود.

کاهش فعالیت مرکز تنفسی بر اثر داروهای مختلف، آسیبها، یا بیماریها می تواند باعث ایجاد اسیدوز تنفسی شود. این حالت ممکن است به طور حاد به علت داروهای بیهوشی عمومی، آرامبخش ها، و ترومای سر ایجاد شود یا اینکه به طور مزمن توسط آرامبخش ها، الکل، تومورهای داخل جمجمه، و سندرم های مربوط به اختلال تنفس در هنگام خواب شامل سندرم های آلئوتولی اولیه و کاهش تهویه مربوط به چاقی رخ دهد (فصل های ۳۱۸ و ۳۱۹). اختلالات یا بیماریهای نورونهای حرکتی، پیوستگاه عصبی - عضلانی، عضلات اسکلتی می توانند از طریق خستگی عضلات تنفسی باعث کاهش تهویه شوند. تهویه مکانیکی زمانی که به طور مناسب تنظیم و نظارت نشده باشد ممکن است باعث اسیدوز تنفسی شود، خصوصاً اگر تولیددی اکسیدکربن ناگهان افزایش یابد (به علت تب، بی قراری، سپسیس، یا تغذیه بیش از حد) و یا تهویه آلئوتولی بر اثر بدتر شدن کارکرد تهویه ای افت کند. سطوح بالای فشار مثبت انتهایی بازدمی در حضور کاهش برون ده قلبی ممکن است به علت افزایش شدید فضای مرده آلئوتولی باعث هیپرکاپنه شود (فصل ۳۰۶). بهره گیری از هیپرکاپنه مجاز^۱ شیوعی رو به افزایش دارد که علت آن مطالعاتی است که مرگومیر کمتر آن نسبت به تهویه مکانیکی مرسوم را مطرح ساخته اند، به ویژه در همراهی بیماریهای شدید سیستم عصبی مرکزی یا بیماری قلبی اسیدوز تنفسی همراه با هیپرکاپنه مجاز، ممکن است نیازمند تجویز NaHCO_3 به منظور افزایش pH شریانی تا ۷/۲۵ باشد اما تصحیح بیش از حد اسیدی، ممکن است زیانبخش باشد.

هیپرکاپنه حاد به دنبال انسداد ناگهانی راه های هوایی فوقانی یا برونکواسپاسم فراگیر مانند آسم شدید، آنافیلاکسی، سوختگی استنشاقی، یا آسیب ناشی از سموم ایجاد می شود. هیپرکاپنه مزمن و اسیدوز تنفسی در مرحله انتهایی بیماری انسدادی ریه روی می دهند. اختلالات محدودکننده ای که هم جدار قفسه سینه و هم ریه ها را درگیر می سازند، می توانند باعث اسیدوز تنفسی شوند زیرا مصرف زیاد انرژی متابولیک مربوط به تنفس باعث خستگی عضلات تهویه کننده می شود. مراحل پیشرفته نقائص محدودکننده داخل و خارج ریوی به صورت اسیدوز تنفسی مزمن تظاهر می یابند.

که افزایش نامناسب بازجذب یون بی کربنات را حفظ می کنند، نظیر کاهش ECFV یا کمبود یون پتاسیم. کمبود یون پتاسیم باید همواره رفع شود. در صورت کمبود ECFV، درمان با سالیان ایزوتونیک برای برطرف ساختن آلکالوز کافی است. اگر بیماریهای همزمان، مانع انقباض یون محلول سالیان شوند دفع کلیوی یون بی کربنات را می توان با تجویز استازولامید (یک مهارکننده کربنیک انهیدراز) تسریع نمود که معمولاً در بیماران دارای کارکرد کلیوی کافی مؤثر می باشد، اما ممکن است اتلاف یون پتاسیم را تشدید نماید. اسید کلریدریک رقیق (HCl ۰/۱ نرمال) نیز مؤثر است اما می تواند باعث همولیز شود، و باید به آرامی و از طریق یک ورید مرکزی تجویز شود.

اسیدوز تنفسی

اسیدوز تنفسی ممکن است ناشی از بیماری شدید ریوی، خستگی عضلات تنفسی، یا اختلالات مربوط به کنترل تهویه باشد و با افزایش PaCO_2 و کاهش pH (جدول ۷-۶۶) مشخص می شود. در اسیدوز تنفسی حاد یک افزایش جبرانی فوری (ناشی از مکانیسم های بفری سلولی) در یون بی کربنات بوجود می آید و مقدار آن به ازای هر 10 mmHg افزایش در PaCO_2 ، ۱ میلی مول در لیتر افزایش می یابد. در اسیدوز تنفسی مزمن (بیش از ۲۴ ساعت) سازش کلیوی روی می دهد و به ازای هر 10 mmHg افزایش در PaCO_2 ، غلظت یون بی کربنات ۴ میلی مول در لیتر افزایش می یابد. معمولاً یون بی کربنات سرم از ۳۸ میلی مول در لیتر تجاوز نمی کند. خصوصیات بالینی بسته به شدت و طول مدت اسیدوز تنفسی، بیماری زمینه ای، و وجود یا عدم وجود هیپوکسمی متغیر است. افزایش سریع PaCO_2 ممکن است باعث اضطراب، تنگی نفس، اغتشاش شعور، سایکوز، و توهم شود و می تواند تا حد کم نیز پیش رود. درجات خفیف تری از اختلال کارکردی در هیپرکاپنه مزمن عبارتند از: اختلالات خواب، از دست دادن حافظه، خواب آلودگی در هنگام روز، تغییرات شخصیتی، اختلال در هماهنگی، اختلالات حرکتی نظیر لرزش اندامها، پرشهای میوکلونیک، و آستریکسی. سردرد و سایر نشانه هایی که افزایش فشار داخل جمجمه ای را تقلید می کنند نظیر ادم پایی، رفلکسهای غیرطبیعی، و ضعف عضلانی کانونی به علت انقباض عروقی ثانویه به فقدان اثر گشادکنندگی عروقی دی اکسیدکربن بوجود می آیند.

I. آلکالوز

الف. تحریک دستگاه عصبی مرکزی

۱. درد
۲. اضطراب، جنون
۳. تب
۴. حادۀ عروق مغزی
۵. مننژیت، انسفالیت
۶. تومور
۷. تروما

ب. هیپوکسمی یا هیپوکسی بافتی

۱. ارتفاع بالا
۲. پنومونی، ادم ریوی
۳. آسپیراسیون
۴. کم خونی شدید

پ. داروها یا هورمونها

۱. حاملگی، پروژسترون
۲. سالیسیلها
۳. نارسایی قلبی

ت. تحریک گیرنده‌های قفسه سینه

۱. هموتوراکس
۲. قفسه سینه مؤاج
۳. نارسایی قلب
۴. آمبولی ریوی

ث. متفرقه

۱. سیتی سمی
۲. نارسایی کبدی
۳. هیپرونتیلیاسیون مکانیکی
۴. گرم‌زدگی
۵. مرحله بهبود اسیدوز متابولیک

II. اسیدوز

الف) مرکزی

۱. داروها (داروهای بی‌هوشی، مورفین، آرامبخش‌ها)
۲. سکته مغزی
۳. عفونت

ب. راههای هوایی

۱. انسداد
۲. آسم

پ. پارانشیم

۱. آمفیزم
۲. پنوموکونیوز
۳. برونشیت
۴. سندرم زجر تنفسی بالغین
۵. آسیب ناشی از فشار (باروتروما)

ت. عصبی - عضلانی

۱. فلج اطفال
۲. کیفواسکولیوز
۳. میاستنی
۴. دیستروفی‌های عضلانی

ث. متفرقه

۱. چاقی
۲. هیپوونتیلیاسیون
۳. هیپرکاپنه مجاز

تشخیص اسیدوز تنفسی مستلزم اندازه‌گیری PaCO_2 و pH شریانی می‌باشد. اغلب یک شرح حال کامل و معاینه فیزیکی دقیق علت را مشخص می‌کند. مطالعات کارکرد ریوی (فصل ۳۰۶) شامل اسپرومتری، ظرفیت انتشار منواکسیدکربن، حجمهای ریوی، و PaCO_2 شریانی و اشباع O_2 معمولاً تعیین اینکه آیا اسیدوز تنفسی ثانویه به بیماری ریوی می‌باشد یا خیر را امکان‌پذیر می‌سازند. اقدامات لازم برای تشخیص علل غیرریوی باید شامل یک تاریخچه کامل دارویی، اندازه‌گیری همتوکریت، و ارزیابی راههای هوایی فوقانی، جدار قفسه‌سینه، پرده جنب، و کارکرد عصبی - عضلانی باشد.

اسیدوز تنفسی

درمان

درمان اسیدوز تنفسی به شدت و سرعت شروع آن بستگی دارد. اسیدوز تنفسی حاد می‌تواند تهدیدکننده زندگی باشد و اقداماتی که جهت برطرف کردن علت زمینه‌ای به کار می‌روند، باید همزمان با برگرداندن تهویه آلوئولی کافی صورت بگیرند. این امر ممکن است مستلزم لوله گذاری داخل تراشه و تهویه کمکی مکانیکی باشد. تجویز اکسیژن در بیمارانی که دچار بیماری انسدادی ریوی شدید و احتباس مزمن دی‌اکسیدکربن هستند و خود قادر به تنفس می‌باشند باید به دقت سنجیده شود (فصل ۳۱۴). زیرا زمانی که اکسیژن بدون احتیاط مورد استفاده قرار گیرد، ممکن است اسیدوز تنفسی این بیماران پیشرفت کند. از اصلاح تهاجمی و سریع هیپرکاپنه باید خودداری نمود زیرا افت PaCO_2 ممکن است همان عوارضی را که در مورد آلکالوز تنفسی حاد توصیف گردید (یعنی آریتمی‌های قلبی، کاهش خون‌رسانی مغز، و تشنج) در پی داشته باشد. برای آنکه در اسیدوز تنفسی مزمن، PaCO_2 به حد پایه رسانده شود و یون‌های کلر و پتاسیم کافی جهت افزایش دفع کلیوی یون بی‌کربنات فراهم آید، کاهش PaCO_2 باید به تدریج صورت گیرد.

اصلاح اسیدوز تنفسی مزمن معمولاً دشوار است اما اقداماتی که نتیجه آنها بهبود کارکرد ریوی است (فصل ۳۱۴) می‌توانند به برخی از بیماران کمک کنند و در بسیاری از بیماران از تشدید بیماری جلوگیری کنند.

ایجاد می‌شود و ناشی از جابجایی منحنی تفکیک هموگلوبین اکسیژن به سمت چپ می‌باشد (اثر بور)^۱ ممکن است آریتمی قلبی بوجود آید. آلکالوز تنفسی حاد باعث جابه‌جایی یون‌های سدیم، پتاسیم و فسفات به داخل سلول‌ها می‌شود و غلظت یون کلسیم آزاد را با افزایش کسر کلسیم متصل به پروتئین کاهش می‌دهد. هیپوکالمی ناشی از هیپوکاپنه معمولاً خفیف است.

آلکالوز تنفسی مزمن، شایع‌ترین اختلال اسید-باز در بیماران بسیار بدحال است و زمانی که شدید باشد حاکی از پیش‌آگهی بدی خواهد بود. بسیاری از اختلالات قلبی-ریوی در مراحل اولیه تا متوسط خود، به صورت آلکالوز تنفسی ظاهر می‌کنند و وجود نورموکاپنه و هیپوکسمی در بیماری که دچار تهویه بیش از حد باشد ممکن است از شروع نارسایی سریع تنفسی خبر دهد و باید بلافاصله بررسی شود که آیا بیمار در حال خسته شدن است یا خیر. وقوع آلکالوز تنفسی در جریان تهویه مکانیکی شایع است.

سندرم تهویه بیش از حد^۲ ممکن است ناتوان‌کننده باشد. پارستزی، کرختی دور دهان، سفتی و درد جدار قفسه‌سینه، سرگیجه، ناتوانی در نفس گرفتن کافی، و به ندرت تتانی ممکن است خود استرس کافی برای ابقای اختلال مذکور، را فراهم آورند. آزمایش‌های گازخون شریانی، آلکالوز تنفسی حاد یا مزمن را که اغلب همراه با هیپوکاپنه در محدوده ۱۵ تا ۳۰ میلی‌متر جیوه و بدون هیپوکسمی است نشان می‌دهد. بیماری‌ها یا آسیب دستگاه عصبی مرکزی می‌توانند الگوهای مختلفی از تهویه بیش از حد و PaCO_2 ثابت بین ۲۰ تا ۳۰ میلی‌متر جیوه را بوجود آورند. پَرَکاری تیروئید، غذاهای پرکالری، و ورزش میزان متابولیسم پایه را افزایش می‌دهند ولی تهویه معمولاً متناسب با آن افزایش پیدا می‌کند به‌طوری‌که گازهای خون شریانی تغییر نمی‌کنند و آلکالوز تنفسی ایجاد نمی‌شود. سالیسیلات‌ها شایع‌ترین علت آلکالوز تنفسی ناشی از داروها هستند که در نتیجه تحریک مستقیم گیرنده‌های شیمیایی بصل‌النخاع رخ می‌دهد (فصل ۴۷۲e). متیل‌گزانتین‌ها، تئوفیلین و آمینوفیلین تهویه را تحریک می‌کنند و پاسخ تهویه‌ای به

تهویه آلئولی بیش از حد PaCO_2 را کاهش می‌دهد و نسبت $\frac{\text{HCO}_3^-}{\text{PaCO}_2}$ را افزایش می‌دهد. بنابراین pH افزایش می‌یابد (جدول ۶-۷). بافرهای غیربیکربناتی سلولی از طریق مصرف یون بی‌کربنات پاسخ می‌دهند. هیپوکاپنه زمانی ایجاد می‌شود که یک محرک تهویه‌ای به قدر کافی قدرتمند باعث فزونی دفع CO_2 از ریه‌ها نسبت به تولید متابولیسمی آن توسط بافت‌ها گردد. به نظر می‌رسد که pH پلاسما و غلظت یون بی‌کربنات آن متناسب با تغییر PaCO_2 در محدوده‌ای از ۴۰ تا ۱۵ میلی‌متر جیوه تغییر می‌کند. رابطه میان غلظت شریانی یون هیدروژن و PaCO_2 در حدود ۰/۷ میلی‌مول در لیتر به ازای هر میلی‌متر جیوه (یا ۰/۰۱ واحد pH به ازای هر میلی‌متر جیوه) و برای غلظت یون بیکربنات پلاسما، ۰/۲ میلی‌مول به ازای هر میلی‌متر جیوه می‌باشد. اگر هیپوکاپنه بیش از ۲ تا ۶ ساعت طول بکشد از طریق کاهش در دفع کلیوی آمونیوم و اسید قابل تیتراسیون و کاهش بازجذب یون بی‌کربنات پالایش شده هم جبران می‌شود. سازگاری کامل کلیوی با آلکالوز تنفسی ممکن است چند روز طول بکشد و مستلزم وضعیت طبیعی حجم خون و کارکرد طبیعی کلیه‌هاست. به نظر می‌رسد که کلیه‌ها مستقیماً به پایین بودن PaCO_2 واکنش نشان می‌دهند تا خود آلکالوز. در آلکالوز تنفسی مزمن افت PaCO_2 به میزان ۱ mmHg موجب کاهش $[\text{HCO}_3^-]$ به میزان ۰/۵ mmol/L - ۰/۴ و کاهش $[\text{H}^+]$ به مقدار ۰/۳ mmol/L (یا افزایش pH به میزان ۰/۰۳) می‌گردد.

آثار آلکالوز تنفسی بسته به مدت و شدت آن متغیراند اما به‌طور عمده مربوط به بیماری زمینه‌ای می‌باشند. کاهش جریان خون مغزی در نتیجه کاهش سریع PaCO_2 ممکن است باعث گیجی، اغتشاش شعور و ذهن، و تشنج حتی در غیاب هیپوکسمی شود. آثار قلبی عروقی هیپوکاپنه حاد در یک فرد هوشیار ناچیز است اما در یک بیمار بیهوش یا بیماری که تحت تهویه مکانیکی قرار دارد، برون‌ده قلبی و فشارخون به علت آثار کاهنده بیهوشی و تهویه فشار مثبت بر سرعت ضربان قلب، مقاومت سیستمیک، و بازگشت وریدی ممکن است کاهش یابند. در بیمارانی که دچار بیماری قلبی هستند به علت تغییراتی که در تحویل اکسیژن توسط خون

زمانی که آلکالوز تنفسی تشخیص داده شد علت آن باید مورد بررسی قرار گیرد. تشخیص سندرم تهویه بیش از حد از طریق رد سایر احتمالات صورت می‌گیرد. در موارد دشوار، رد سایر حالات نظیر آمبولی ریوی، بیماری شریان‌های کرونری، و پرکاری تیروئید ممکن است حائز اهمیت باشد.

آلکالوز تنفسی

درمان

درمان آلکالوز تنفسی در جهت تخفیف اختلال زمینه‌ای متمرکز است. اگر آلکالوز تنفسی ثانویه به درمان با تهویه مکانیکی ایجاد شود، با تغییر دادن فضای مرده، حجم جاری، و تعداد تنفس می‌توان هیپوکاپنه را به حداقل رساند. مبتلایان به سندرم تهویه بیش از حد، ممکن است از اطمینان دادن، تنفس در کیسهٔ یلاستیکی در هنگام حملات علامت‌دار، و توجه به استرس روانی زمینه‌ای بهره‌جویند. داروهای ضداسفردگی و آرامبخش توصیه نمی‌شوند. بلوک‌کننده‌های بتاآدرنژیک ممکن است تظاهرات محیطی حالت هیپرآدرنژیک را بهبود بخشند.

دی‌اکسیدکربن را افزایش می‌دهند. پروژسترون تهویه را افزایش می‌دهد و PaCO_2 خون شریانی را ۵ تا ۱۰ میلی‌متر جیوه کاهش می‌دهد. بنابراین آلکالوز تنفسی مزمن یکی از خصوصیات شایع در بارداری می‌باشد. آلکالوز تنفسی در نارسایی کبدی نیز غالب است و شدت آن متناسب با میزان نارسایی کبدی می‌باشد. آلکالوز تنفسی اغلب از یافته‌های زودرس سپتی‌سمی گرم منفی قبل از بروز تب، هیپوکسمی یا افت فشارخون می‌باشد.

تشخیص آلکالوز تنفسی بستگی به سنجش pH شریانی و PaCO_2 دارد. غلظت یون پتاسیم پلاسما اغلب کاهش یافته و غلظت یون کلر آن افزایش می‌یابد. در فاز حاد، آلکالوز تنفسی با افزایش دفع کلیوی یون بی‌کربنات مرتبط نمی‌باشد ولی ظرف چند ساعت دفع خالص اسید کاهش می‌یابد. به‌طور کلی به ازای هر 10mmHg کاهش در PaCO_2 ، غلظت یون بی‌کربنات ۲ میلی‌مول بر لیتر افت می‌کند. در هیپوکاپنهٔ مزمن به ازای هر 10mmHg کاهش در PaCO_2 ، غلظت یون بی‌کربنات سرم ۴ میلی‌مول در لیتر کاهش می‌یابد. نامعمول است که در آلکالوز تنفسی خالص، یون بی‌کربنات پلاسما کمتر از ۱۲ میلی‌مول در لیتر باشد.

بخش دوم

تغییرات عملکرد کلیه و مجاری ادراری

عفونت‌های دستگاه

ادراری، پیلونفریت، ۱۶۲ و پروستاتیت

Kalpna Gupta, Barbara W. Trautner

ASB جنبه بالینی مهمی دارد. هم در UTI و هم در ASB در دستگاه ادراری باکتری وجود دارد که معمولاً همراه با آن در ادرار گویچه‌های سفید و سیتوکین‌های التهابی هم وجود دارند. با این حال در ASB علائم مربوط به باکتری‌ها در دستگاه ادراری وجود ندارد و معمولاً درمان لازم نیست، در حالی که در UTI به‌طور تیپیک فرض بر این است که بیماری علامت‌دار است و نیازمند درمان ضد میکروبی است. بیشتر مقالاتی که به UTI به خصوص عفونت ناشی از سوند می‌پردازند، افتراقی میان UTI و ASB قائل نمی‌شوند. در این فصل عنوان UTI، نمایانگر بیماری علامت‌دار است؛ سیستمیت^۳، عفونت علامت‌دار مثانه؛ و پیلونفریت^۴، عفونت علامت‌دار کلیه‌ها می‌باشد. UTI بدون عارضه^۵، به سیستمیت حاد یا پیلونفریت در بیماران زن سرپایی که باردار نیستند و ناهنجاری‌های کالبدشناختی یا سابقه سوندگذاری نداشته‌اند، اشاره دارد. UTI عارضه‌دار^۶ عبارتی جامع است که تمام اشکال دیگر UTI را شامل می‌شود. UTI راجعه، لزوماً عارضه‌دار نیست؛ حمله‌های بیماری در فرد می‌تواند بدون عارضه باشد و به همان ترتیب هم درمان شود. باکتریوری ناشی از سوند هم می‌تواند علامت‌دار باشد (CAUTI) و هم بدون علامت.

اپیدمیولوژی و عوامل خطر

جز در شیرخواران و افراد پیر UTI در زنان به مراتب بیشتر از مردان رخ می‌دهد. در دوره نوزادی بروز UTI در جنس مذکر اندکی بیشتر از جنس مؤنث است، زیرا شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه ادراری در شیرخواران پسر شایع‌تر است. پس از ۵۰ سالگی انسداد ناشی از هیپرتروفی پروستات در مردان شیوع پیدا می‌کند و بروز UTI در مردان تقریباً به اندازه زنان می‌شود. در بین سنین ۱ سالگی و حدود ۵۰ سالگی UTI و UTI راجعه، به‌طور غالب بیماری زنان هستند. شیوع ASB در میان زنان ۲۰ تا ۴۰ ساله حدود ۵٪ است و در بین زنان و مردان مسن ممکن است به ۵۰-۴۰٪ برسد.

۸۰-۵۰٪ جمعیت کلی زنان حداقل یک بار در زندگی ممکن است دچار UTI شوند که در اغلب موارد سیستمیت بدون عارضه است، از جمله عوامل خطر مستقل برای ابتلا به

عفونت دستگاه ادراری^۱ (UTI) یک بیماری شایع و دردناک در انسان است، که خوشبختانه به آنتی‌بیوتیک‌های مدرن به سرعت پاسخ می‌دهد. در عصر پیش از آنتی‌بیوتیک UTI باعث عوارض زیادی می‌شد. بقرط در مورد یک بیماری که به نظر می‌رسد سیستمیت حاد بوده است، نوشته است، وی اظهار داشته این بیماری می‌تواند یک سال طول بکشد، بدون اینکه بهبود یابد یا بدتر شود و کلیه‌ها را درگیر کند. زمانی که در اوایل قرن بیستم داروهای شیمی‌درمانی برای درمان UTI معرفی شدند، به‌طور نسبی بی‌اثر بودند، و پایدار ماندن عفونت تا ۳ هفته پس از شروع درمان امری شایع بود. نیتروفورانثوئین که در دهه ۱۹۵۰ وارد بازار شد اولین داروی قابل تحمل و مؤثر در درمان UTI بود.

از آنجا که شایع‌ترین تظاهر UTI سیستمیت حاد است و از آنجا که سیستمیت حاد در زنان به مراتب بیش از مردان شایع است، بیشتر پژوهش‌های بالینی بر روی زنان مبتلا به UTI بوده است. در بسیاری از این مطالعات زنان دانشجو یا کارمندان سازمان‌های حفظ سلامت در ایالات متحده شرکت کرده‌اند. به این دلیل وقتی پزشک مقالات و توصیه‌های مربوط به UTI را مرور می‌کند باید به این نکته توجه داشته باشد که آیا این یافته‌ها بر جمعیت بیمارانش قابل انطباق هستند یا خیر.

تعاریف

UTI ممکن است بی‌علامت (عفونت تحت‌بالینی)^۲ یا علامت‌دار (بیماری) باشد. بنابراین اصطلاح عفونت دستگاه ادراری دربرگیرنده طیفی از عناوین بالینی است که عبارت‌اند از: باکتریوری بی‌علامت (ASB)، سیستمیت، پروستاتیت، و پیلونفریت. تمایز میان UTI علامت‌دار و

1- urinary tract infection
2- subclinical infection
3- cystitis
4- pyelonephritis
5- uncomplicated UTI
6- complicated UTI

UTI در مادر عوامل خطر مستقل برای ابتلا به UTI راجعه هستند. تنها رفتارهایی که در مطالعات برای ابتلا به UTI راجعه عامل خطر ثابت بودند، عبارت بودند از آمیزش جنسی مکرر و استفاده از اسپرمکش‌ها. در زنان پس از دوران یائسگی عوامل خطر ساز عمده برای ابتلا به UTI راجعه عبارت‌اند از سابقهٔ ابتلا به UTI پیش از یائسگی و عوامل کالبدشناختی مؤثر بر تخلیهٔ مثانه از جمله سیستم‌های بی‌اختیاری ادراری، و باقی‌ماندن ادرار در مثانه.

در زنان باردار ASB عوارض بالینی دارد و به همین علت هم غربالگری و هم درمان این موارد اندیکاسیون دارد. به‌طور اختصاصی ASB در هنگام بارداری با زایمان پره‌ترم و مرگ و میر پیش از تولد برای جنین و پیلو نفریت مادر مرتبط است. در یک متاآنالیز Cochrane مشخص شد که درمان ASB در زن باردار خطر پیلو نفریت را تا ۷۵٪ کاهش می‌دهد.

اکثر مردان مبتلا به UTI یک اختلال عملکردی یا کالبدشناختی در دستگاه ادراری دارند، که غالباً انسداد ادراری ثانویه به هیپر تروفی پروستات است. البته، تمام مردان مبتلا به UTI اختلال ادراری قابل تشخیصی ندارند؛ این نکته به‌طور خاص برای مردان ۴۵ ساله و جوان‌تر صادق است. ختنه‌شدن نیز با افزایش خطر ابتلا به UTI همراه است، زیرا احتمال کلونیزه‌شدن اشرشیا کلی در گلنس و پره‌پوس و متعاقب آن مهاجرت باکتری به دستگاه ادراری بیشتر است. در زنان مبتلا به دیابت میزان ASB و UTI دو تا سه برابر بیشتر از زنان غیردیابتی است. در خصوص مردان مدارک و شواهد کافی برای ذکر چنین مطلبی موجود نیست. افزایش طول مدت دیابت و استفاده از انسولین در مقایسه با داروهای خوراکی، با خطر بالاتر UTI در زنان مبتلا به دیابت همراه است. عواملی دیگر هستند که به‌طور شایع در مبتلایان به دیابت یافت می‌شوند و بر خطر ابتلا به UTI می‌افزایند عبارت‌اند از: عملکرد ضعیف مثانه، انسداد جریان ادراری، و ادرارکردن نا کامل^۲. ترشح مختل سیتوکین‌ها می‌تواند در ابتلا به ASB زنان دیابتی دخیل باشد.

درمیان مبتلایان

پاتوزن‌های ادراری که باعث UTI می‌شوند بسته

به سندرم بالینی متفاوتند، اما به‌طور معمول ناشی از باکتری‌های میله‌ای گرم منفی روده‌ای هستند که



سیستیت حاد استفاده اخیر از دیافراگم با خاصیت اسپرم‌کشی، آمیزش جنسی مکرر، و سابقه ابتلا به UTI هستند. سیستیت از لحاظ زمانی با تماس جنسی اخیر مرتبط است و با تعداد دفعات آن ارتباط دارد به‌طوری که خطر نسبی ابتلا از ۱/۴ برای یک بار تماس جنسی تا ۴/۸ برای ۵ بار تماسی جنسی در هفته گذشته متفاوت است. در زنان سالم پس از یائسگی، فعالیت جنسی، دیابت ملیتوس، و بی‌اختیاری ادرار عوامل خطر UTI هستند.

بسیاری از عواملی که زمینه‌ساز ابتلای زنان به سیستیت هستند، خطر پیلو نفریت را هم افزایش می‌دهند. عوامل مستقل مربوط به پیلو نفریت در زنان سالم جوان عبارت‌اند از: آمیزش جنسی مکرر، شریک جنسی جدید، سابقهٔ ابتلا به UTI در ۱۲ ماه گذشته، سابقه UTI در مادر، دیابت، و بی‌اختیاری ادرار. مشترک بودن عوامل خطر سیستیت و پیلو نفریت با دانستن این مطلب توجه می‌شود که پیلو نفریت به‌طور تپیک در اثر صعود باکتری‌ها از مثانه به دستگاه ادراری فوقانی حاصل می‌شود. با این حال پیلو نفریت بدون وجود سیستیت مقدم واضح هم رخ می‌دهد.

حدود ۳۰-۲۰٪ از زنانی که یک دوره از UTI را تجربه می‌کنند، دوره‌های راجعه خواهند داشت. بیماری راجعهٔ زودهنگام (در عرض ۲ هفته)، معمولاً عود محسوب می‌شود و نه عفونت دوباره و می‌تواند نیاز به ارزیابی دقیق‌تر بیمار را مطرح کند. غلاف‌های داخل سلولی ارگانسیم‌های عفونت‌زا در داخل اپیتلیوم مثانه در مدل‌های حیوانی UTI نشان داده شده‌اند، اما اهمیت این پدیده در انسان هنوز مشخص نیست. میزان عفونت‌های راجعه بین ۰/۳ تا ۷/۶ عفونت به ازای هر بیمار در هر سال است که میانگین آن ۲/۶ عفونت در سال است. ادامه یافتن عفونت آغازین به‌صورت عفونت‌های راجعهٔ متعدد ناشایع نیست که این امر منجر به دوره‌های خوشه‌ای^۱ می‌شود. دوره‌های خوشه‌ای ممکن است از نظر زمانی مرتبط با حضور یک عامل خطر جدید یا ریزش لایهٔ محافظتی اپیتلیال خارجی مثانه در پاسخ به اتصال باکتری در طی سیستیت حاد باشد. احتمال عفونت راجعه با گذشت زمان از عفونت قبلی کاهش می‌یابد. یک مطالعهٔ مورد شاهدی بر روی افرادی که اغلب زنان سفیدپوست در دوران پیش از یائسگی بودند، که UTI راجعه داشتند، نشان داد که، آمیزش مکرر جنسی، استفاده از اسپرمکش، شریک جنسی جدید، ابتلا به نخستین UTI پیش از ۱۵ سالگی، و سابقه

نظر گرفت که توسط ستون پیوسته‌ای از ادرار که از پیشابراه تا کلیه‌ها کشیده می‌شود به هم متصل است. در اکثر موارد UTI باکتری‌ها از طریق صعود از پیشابراه به مثانه باعث ایجاد عفونت می‌شوند. ادامه این مسیر از طریق حالب به سمت بالا به کلیه‌ها مسیر اغلب عفونت‌های پارانشیم کلیه است. با این وجود رسیدن باکتری به مثانه حتماً موجب ایجاد عفونت پایدار و علامت‌دار نمی‌شود. آنچه ایجاد تهاجم بافتی و عفونت علامت‌دار را تعیین می‌کند، تعامل میان میزبان، پاتوژن، و عوامل محیطی است (شکل ۱-۱۶۲). برای مثال باکتری‌ها اغلب پس از آمیزش جنسی وارد مثانه می‌شوند، اما ادرار کردن طبیعی و مکانیسم‌های ذاتی دفاع میزبان در مثانه این ارگانیسم‌ها را از بین می‌برند. هرگونه جسم خارجی در دستگاه ادراری مانند سوند ادراری یا سنگ سطحی بی‌حرکت برای کلونیزه‌شدن باکتری‌ها ایجاد می‌کند. ادرار کردن غیرطبیعی و/یا حجم ادرار باقی مانده زیاد زمینه‌ساز عفونت واقعی می‌شود. به ساده‌ترین شکل، هر عاملی که احتمال ورود باکتری به مثانه و ماندن آن در مثانه را افزایش دهد خطر UTI را افزایش می‌دهد.

باکتری‌ها همچنین می‌توانند از طریق گردش خون وارد دستگاه ادراری شوند. با این حال گسترش از طریق خون مسؤول کمتر از ۲٪ از موارد ثبت شده UTI است و معمولاً در اثر باکتریی ناشی از ارگانیسم‌های به نسبت خطرناکی همچون سالمونلا و استاف اورئوس است. به‌طور مسلم جداسازی هر یک از این دو پاتوژن از بیماری که فاقد سوند یا سایر دستکاری‌های پزشکی است، مستلزم جستجو برای منبعی در گردش خون است. عفونت‌های هماتوژن ممکن است باعث ایجاد آبسه‌های کانونی یا مناطقی از پیلونفریت در درون کلیه و مثبت‌شدن کشت‌های ادراری شوند. آسیب‌زایی کاندیدوری در بیمارانی که انتشار خونی شایع است مشخص می‌باشد. حضور کاندیدیا در ادرار بیماری که سوندگذاری نشده و دستگاه ایمنی سالم دارد، نشان‌دهنده آلودگی تناسلی یا احتمالاً انتشار گسترده احشایی است.

عوامل محیطی. اکولوژی واژن در زنان اکولوژی واژن یک عامل محیطی مهم است که خطر ابتلا به UTI را تحت تأثیر قرار می‌دهد. کلونیزه‌شدن ارگانیسم‌های فلور دستگاه گوارش (معمولاً *E. coli*) در دهانه واژن و ناحیه دور پیشابراه نخستین گام جدی در پاتوژن UTI است. آمیزش جنسی با افزایش خطر کلونیزه‌شدن *E. coli* در واژن و در

وارد سیستم ادراری شده‌اند. الگوهای حساسیت‌پذیری به این ارگانیسم‌ها با توجه به سندرم بالینی و موقعیت جغرافیایی متفاوتند. در سیستمیت بدون عارضه حاد در ایالات متحده عوامل سبب‌شناختی تا حد زیادی قابل پیش‌بینی‌اند: *E. coli* مسؤول ۹۰-۷۵٪ موارد جدا شده است؛ استافیلوکوک ساپروفیتیکوس مسؤول ۱۵-۵٪ (به‌ویژه در زنان جوان بیشتر جدا شده است)؛ و گونه‌های کلبسیلا، پروتئوس، انتروکوک، سیتروباکتر و سایر ارگانیسم‌ها مسؤول ۱۰-۵٪ موارد هستند. همین عوامل سبب‌شناختی در اروپا و برزیل یافت شده‌اند. طیف عواملی که باعث پیلونفریت بدون عارضه می‌شوند مشابه هستند و *E. coli* در آنها غالب است. در UTI عارضه‌دار (مثلاً CAUTI)، همچنان ارگانیسم غالب است، اما باکتری‌های میله‌ای گرم منفی هوازی دیگر از قبیل پسودومونا آئروژینوزا گونه‌های کلبسیلا، پروتئوس، سیتروباکتر، آسیتوباکتر و مورگانلا هم زیاد جدا شده‌اند. باکتری‌های گرم مثبت (برای مثال انتروکوک‌ها و استافیلوکوک اورئوس) و مخمرها هم پاتوژن‌های مهمی در UTI عارضه‌دار هستند. داده‌های مربوط به سبب‌شناسی و مقاومت در کل از تحقیقات آزمایشگاهی گرفته شده‌اند و باید در این زمینه به آنها نگاه شود که شناسایی ارگانیسم تنها در مواردی صورت گرفته که ادرار برای کشت فرستاده شده است - یعنی به‌طور تبیین زمانی که شک به UTI عارضه‌دار یا پیلونفریت وجود دارد. داده‌های موجود نشان می‌دهند که در سرتاسر جهان مقاومت *E. coli* به آنتی‌بیوتیک‌هایی که به‌طور شایع برای درمان UTI به کار می‌روند افزایش یافته است. پژوهش‌های اروپایی و آمریکای شمالی بر روی زنان مبتلا به سیستمیت حاد نشان داده‌اند که میزان مقاومت به تری‌متوپریم سولفات‌متوکسازول (TMP-SMX) و در برخی مناطق به سیپروفلوکساسین بیش از ۲۰ درصد بوده است. در عفونت‌های اکتسابی از جامعه افزایش شیوع عوامل بیماری‌زای اورولوژیکی تولیدکننده بتا لاکتاماز وسیع‌الطیف، انتخاب‌های درمانی خوراکی ناچیزی را باقی گذاشته است. از آنجا که میزان مقاومت براساس ناحیه جغرافیایی منطقه، ویژگی‌های شخصی بیمار، و زمان متفاوت است، استفاده از داده‌های منطقه‌ای اخیر و جدید در انتخاب رژیم درمانی از اهمیت برخوردار است.

پاتوژن

دستگاه ادراری را می‌توان در قالب یک واحد کالبدشناختی در

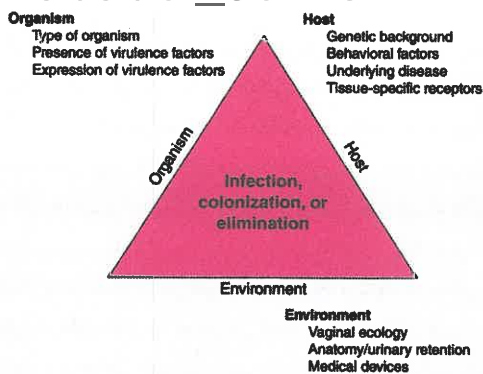
گروه تبادل جزوات پزشکی

به نظر علت اصلی این امر می‌رسد که چرا UTI به‌طور غالب بیماری زنان جوان محسوب می‌شود تا مردان جوان.

عوامل میزبان زمینه ژنتیکی میزبان حداقل در زنان بر احتمال ابتلای فرد به UTI راجعه تأثیر می‌گذارد. استعداد خانوادگی برای ابتلا به UTI و پیلونفریت به خوبی اثبات شده است. زنانی که به UTI راجعه مبتلا هستند به احتمال بیشتر اولین موارد ابتلا به UTI شان را پیش از ۱۵ سالگی تجربه کرده‌اند و سابقه UTI در مادرشان وجود دارد. جزئی از آسیب‌زایی زمینه‌ای این استعداد خانوادگی برای ابتلا به UTI راجعه ممکن است کلونیزه شدن پایدار واژن با *E. coli* حتی در طی دوره‌های بی‌علامت باشد. سلول‌های مخاطی واژینال و اطراف پیشابراه در زنان دچار UTI راجعه، سه برابر بیشتر از سلول‌های مخاطی در زنان فاقد عفونت راجعه به باکتری‌های بیماری‌زای ادراری متصل می‌شوند. سلول‌های اپیتلیال مربوط به زنانی که آنتی‌ژن‌های خاص گروه خونی را ترشح نمی‌کنند ممکن است گیرنده‌های ویژه‌ای را نمایش دهند که *E. coli* می‌تواند به آنها متصل شود، بنابراین سبب تسهیل کلونیزاسیون و تهاجم توسط این باکتری می‌شوند. جهش در ژن‌های پاسخ میزبان (برای مثال، آنهایی که رستورهای مشابه Toll و گیرنده اینترلوکین ۸ را رمزنگاری می‌کنند) نیز با UTI راجعه و پیلونفریت ارتباط داده شده‌اند. پلی‌مورفیسم در ژن *CXCR1* گیرنده اختصاصی اینترلوکین ۸ با افزایش استعداد ابتلا به پیلونفریت مرتبط است. بیان *CXCR1* در سطح پایین‌تر بر روی نوتروفیل‌ها دفاع وابسته به نوتروفیل میزبان را علیه تهاجم باکتری‌ها به پارانشیم کلیه مختل می‌کند.



عوامل میکروبی دستگاه ادراری طبیعی از نظر کالبدشناختی نسبت به دستگاه ادراری آسیب دیده سد مستحکم‌تری در برابر عفونت است. بنابراین آن سویه‌های *E. coli* که باعث ایجاد عفونت مهاجم علامت‌دار ادراری در میزبانی که از سایر لحاظ طبیعی است می‌شوند، اغلب عوامل بیماری‌زایی را دارا هستند و عرضه می‌کنند از جمله مواد چسبنده^۲ سطحی که باعث اتصال به گیرنده‌های خاص بر سطح سلول‌های اپیتلیال ادراری می‌شوند. مواد



شکل ۱-۱۶۲. پاتوژن عفونت دستگاه ادراری. ارتباط میان میزبان اختصاصی، پاتوژن و عوامل محیطی تعیین‌کننده نتیجه بالینی است.

نتیجه افزایش خطر ابتلا به UTI همراه است. ۹-نونوکسینول^۱ موجود در اسپرم‌کش‌ها برای میکروفلور طبیعی واژن سمی است و بنابراین استفاده از آن نیز با افزایش خطر کلونیزه شدن *E. coli* در واژن و باکتریوری همراه است. در زنان پس از یائسگی لاکتوباسیل‌های واژنی که پیش‌تر غالب بودند جای خود را به کلونیزاسیون باکتری‌های گرم منفی می‌دهند. استفاده از استروژن‌های موضعی برای جلوگیری از UTI در زنان پس از یائسگی مورد اختلاف است؛ با توجه به اثرات جانبی جایگزینی سیستمیک هورمون از استروژن‌های خوراکی نباید برای جلوگیری از UTI استفاده کرد.

اختلالات کالبدشناختی و عملکردی هر وضعیتی که باعث استاز یا انسداد ادراری شود فرد را در معرض ابتلا به UTI قرار می‌دهد. اجسام خارجی مانند سنگ‌ها یا سوندهای ادراری سطحی بی‌حرکت برای کلونیزه شدن باکتری‌ها و تشکیل یک بیوفیلم پایدار پدید می‌آورند. به این ترتیب ریفلاکس مثانه به حالب، انسداد حالب ثانویه به هیپرتروفی پروستات، مثانه نوروزنیک، و عمل جراحی انحراف مسیر ادرار محیطی مساعد برای ابتلا به UTI فراهم می‌کنند. در افرادی که چنین وضعیت‌هایی دارند، سویه‌های *E. coli* که به‌طور تیبیک فاقد عوامل بیماری‌زای ادراری هستند، اغلب عامل عفونت هستند. مهار پریستالتیسم حالب و کاهش تون حالب که منجر به ریفلاکس مثانه به حالب می‌شوند، در پاتوژن پیلونفریت در زنان باردار اهمیت دارند. عوامل کالبدشناختی - به‌ویژه، فاصله پیشابراه از مقعد -

علامت‌دار نیست مگر اینکه سایر عوامل سبب‌ساختی بالقوه لحاظ شده باشند.

سیستیت

علائم تیبیک سیستیت عبارت‌اند از سوزش ادرار، تکرر ادرار، و اضطراب ادراری؛ شب‌ادراری، تأخیر ادراری^۱، احساس ناراحتی در ناحیه فوق عانه، و هم‌چوری آشکار هم اغلب دیده می‌شوند. درد یک‌طرفه پشت یا پهلو در کل نشانه‌ای درگیری دستگاه ادراری فوقانی است. تب هم نشانه‌ای از عفونت تهاجمی کلیه یا پروستات است.

پیلونفریت

پیلونفریت خفیف می‌تواند با درجه پایین تب، با یا بدون درد کمر یا زاویه مهرهای دنده‌ای همراه باشد. در حالی که پیلونفریت شدید می‌تواند با تب بالا، لرز، تهوع، استفراغ، و درد پهلو و/یا ناحیه تهیگاه همراه باشد. به‌طور کل علائم آغازین حاد دارند و علائم سیستیت ممکن است وجود نداشته نباشند. تب علامت اصلی افتراق سیستیت و پیلونفریت است. تب در پیلونفریت به‌طور تیبیک الگوی بالا و پایین‌رونده^۲ نوک‌تیز دارد و پس از ۷۲ ساعت از درمان بهبود می‌یابد. باکتری می‌تواند در ۳۰-۲۰٪ موارد پیلونفریت ایجاد می‌شود. مبتلایان به دیابت ممکن است با اروپاتی انسدادی تظاهر یابند که با نکرورز حاد پاپیلری مرتبط است و پاییلای کنده‌شده حالب را مسدود می‌کند. نکرورز پاییلاری همچنین در مواردی از پیلونفریت که دچار عارضه انسداد، بیماری سلول داسی‌شکل، نفروپاتی ناشی از مسکن‌ها، یا ترکیب این وضعیت‌ها عارضه‌دار شده‌اند نیز، دیده می‌شود. در موارد نادر نکرورز پاییلاری دوطرفه، افزایش سریع در سطح کراتینین سرم ممکن است اولین نشانه این وضعیت باشد. پیلونفریت آمفیوماتو^۳ نوع ویژه و شدیدی از بیماری است که با تولید گاز در بافت‌های کلیوی و دور کلیه همراه است و تقریباً به‌طور انحصاری در بیماران دیابتی رخ می‌دهد (شکل ۲-۱۶۲). پیلونفریت گزانتوگرانولوماتو^۴ زمانی رخ می‌دهد

چسبنده‌ای که مطالعه بیشتری روی آنها صورت گرفته است عبارت‌اند از P فیمبریایا^۱ که ساختارهای پروتئینی مویی شکلی هستند که با گیرنده خاصی بر روی سلول‌های اپیتلیال کلیوی تعامل دارند (حرف P نشان‌دهنده توانایی این فیمبریایا برای اتصال به آنتی‌ژن P گروه خونی است، که محتوی یک باقیمانده D - گالاکتوز - D - گالاکتوز است). P فیمبریایا در آسیب‌زایی پیلونفریت و متعاقب آن تهاجم به جریان خون اهمیت دارند.

ماده چسبنده دیگر پیلوس نوع ۱ (فیمبریا)^۲ است که تمام سویه‌های *E. coli* از آن برخوردارند ولی در همه سویه‌ها بیان نمی‌شود. پیلوس‌های نوع ۱ به نظر می‌رسد که نقش کلیدی در آغاز عفونت مثانه با *E. coli* داشته باشند؛ اینها باعث اتصال به اوروپلاکین‌های سطح درون مجرای سلول‌های اپیتلیال ادراری مثانه می‌شوند. اتصال فیمبریایای نوع ۱ *E. coli* به گیرنده‌های موجود بر سلول‌های اپیتلیال ادراری باعث شروع مجموعه پیچیده‌ای از وقایع پیام‌دهنده، آپوپتوز و ریزش سلول‌های اپیتلیال ادراری می‌شوند که ارگانیسیم‌های *E. coli* متصل به آن را هم با خود به داخل ادرار حمل می‌کنند.

رویکرد به بیمار: سندرم‌های بالینی

وقتی که ظن به بیماری UTI وجود دارد مهم‌ترین موضوع دسته‌بندی سندرم بالینی تحت یکی از موارد ASB، سیستیت بدون عارضه، پیلونفریت، پروستاتیت، یا UTI عارضه‌دار است. به این ترتیب می‌توان رویکرد تشخیصی و درمانی را شکل داد.

باکتریوری بدون علامت^۱

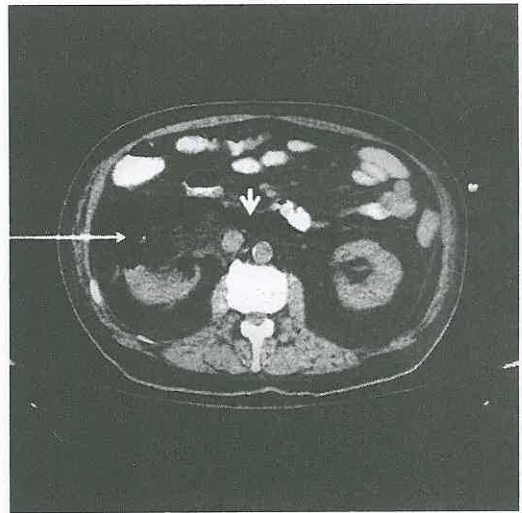
تشخیص ASB را تنها زمانی می‌توان لحاظ کرد که بیمار علائم موضعی یا سیستمیک مربوط به دستگاه ادراری نداشته باشد. تظاهر بالینی آن معمولاً بیماری است که به علتی غیرمرتبط با دستگاه ادراری تناسلی غربالگری کشت ادرار انجام داده است و به‌طور تصادفی مشخص شده است که باکتریوری دارد. وجود علائم یا نشانه‌های سیستمیک مانند تب، تغییر وضعیت ذهنی، و لوکوسیتوز در زمینه کشت ادرار مثبت به نفع تشخیص UTI

- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| 1- P fimbriae | 2- type I pilus (fimbria) |
| 3- Asymptomatic bacteriuria | |
| 4- urgency | 5- hesitancy |
| 6- picket-fence | 7- emphysematous |
| 8- Xanthogranulomatous | |

پرینه تظاهر می‌یابد. تب و لرز معمولاً وجود دارد و علائم انسداد خروجی منانه شایع هستند. تظاهر پروستاتیت با کتریابی مزمن سیری آرام‌تر دارد و به شکل دوره‌های راجعه سیستمیت است و گاهی با درد لگنی و پرینه همراه است. مردانی که علائم سیستمیت راجعه دارند باید از نظر پروستات تحت ارزیابی قرار گیرند.

UTI عارضه‌دار

UTI عارضه‌دار در مردان یا زنانی که یک زمینه کالبدشناختی مستعدکننده برای ابتلا به عفونت دارند، وجود جسم خارجی در دستگاه ادراری، یا عوامل زمینه‌سازی که پاسخ به درمان را به تأخیر می‌اندازند، به صورت یک دوره علامت‌دار سیستمیت یا پیلونفریت تظاهر می‌یابد.



شکل ۲-۱۶۲. پیلونفریت آمفیزماتوز. عفونت کلیه راست یک مرد دیابتی توسط اشریشیا کلی، که عامل بیماری‌زای ادراری تولیدکننده گاز و بی‌هوازی اختیاری است، منجر به تخریب پارانشیم کلیه (پیکان) و ورود گاز به فضای خلف صفاقی شده است (نوک پیکان).

ابزارهای تشخیصی

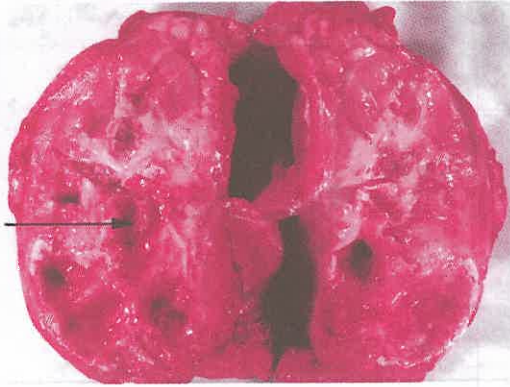
شرح حال تشخیص هرگونه سندرم UTI یا ASB با گرفتن یک شرح حال دقیق آغاز می‌شود (**شکل ۴-۱۶۲**). شرح حال ارایه شده توسط بیمار ارزش پیش‌بینی‌کننده بالایی در سیستمیت بدون عارضه دارد. در یک متاآنالیز که احتمال وجود UTI حاد را براساس شرح حال و یافته‌های معاینه ارزیابی می‌کرد این نتیجه حاصل شد که در زنانی که حداقل یک علامت UTI را دارند (سوزش ادرار، تکرر ادرار، هماچوری یا درد پشت) و عوامل ایجادکننده عارضه در آنها وجود ندارد احتمال سیستمیت حاد یا پیلونفریت ۵۰٪ است. میزان صحت خود تشخیصی در میان زنانی که به UTI راجعه مبتلا هستند، حتی از این نیز بیشتر است و احتمالاً موفقیت آغاز درمان سیستمیت راجعه توسط خود بیمار به همین دلیل است. در نبود ترشح واژینال و یا عوامل ایجادکننده عارضه، اگر عامل خطر ساز UTI وجود داشته باشد، آنگاه احتمال UTI نزدیک به ۹۰٪ است و هیچ ارزیابی آزمایشگاهی نیاز نیست. به همین ترتیب ترکیب سوزش ادرار و تکرر ادرار در غیاب ترشح واژن احتمال UTI را تا ۹۶٪ بالا می‌برد. در این مواقع ارزیابی بیشتر آزمایشگاهی با نوار ادراری یا کشت ادرار پیش از شروع درمان قطعی لازم نیست.

زمانی که از شرح حال بیمار به عنوان ابزاری تشخیصی استفاده شود یادآوری این مطلب مهم است که مطالعاتی که

که انسداد ادراری مزمن (غالباً توسط سنگ‌های شاخ گوزنی)، همراه با عفونت مزمن، منجر به تخریب جرکی بافت کلیه می‌شود (**شکل ۳-۱۶۲**) در بررسی آسیب‌شناختی، بافت باقیمانده کلیه معمولاً زرد رنگ است و ارتشاحانی از ماکروفاژهای حاوی لیپید - لیدن دارد. پیلونفریت همچنین ممکن است با تشکیل آبسه درون پارانشیمی عارضه‌دار شود؛ در صورت تداوم تب و / یا باکتری می‌علی‌رغم درمان ضدباکتریایی باید احتمال ایجاد آبسه را مدنظر داشت.

پروستاتیت

پروستاتیت به اختلالات عفونی و غیرعفونی غده پروستات اطلاق می‌شود. عفونت‌ها می‌توانند حاد یا مزمن باشند و تقریباً همیشه ماهیتی باکتریایی دارند و نسبت به پدیده غیرعفونی سندرم درد لگنی مزمن (پیش‌تر با نام پروستاتیت مزمن شناخته می‌شد) به مراتب شیوع کمتری دارد. پروستاتیت حاد باکتریایی با سوزش ادرار، تکرر ادرار، و درد در ناحیه لگن و پروستات یا



شکل ۳-۱۶۲. پیلونفریت گزانتوگرانولوماتو. A. این تصویر تخریب گسترده پارانشیم کلیه را نشان می‌دهد که به علت التهاب چرکی طولانی‌مدت است. عامل زمینه‌ساز انسداد سنگ‌های شاخ‌گوزنی بوده که پس از برداشته شدن باعث ایجاد فرورفتگی شده است (پیکان). اثر توده‌ای پیلونفریت گزانتوگرانولوماتو می‌تواند بدخیمی کلیوی را تقلید کند. B. یک سنگ شاخ‌گوزنی بزرگ (پیکان) که باعث انسداد لگنچه و سیستم کالیزی شده است مشاهده می‌شود. در قطب پایینی کلیه نواحی خونریزی و نکروز همراه با کلاپس نواحی قشری دیده می‌شود.

تشخیص نیتريت ادرار تجمع میزان کافی آن در ادرار لازم است. در زنی که مبتلا به سیستمیت حاد است، دفع زیاد ادرار و تکرر ادرار احتمال مثبت شدن نوار ادراری از نظر نیتريت را کم می‌کند حتی اگر *E.coli* علت آن باشد. آزمون لوکوسیت استراز این آنزیم را در لوکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر موجود در ادرار میزبان شناسایی می‌کند چه سلول‌ها لیز شده باشند یا سالم باشند. بازنگری‌های زیادی برای تفسیر صحت تشخیصی آزمون نوار ادراری انجام شده است. فایده اصلی آزمون نوار ادراری برای پزشک تأیید تشخیص سیستمیت بدون عارضه در بیماری است که احتمال ابتلای پیش از تست برای بیماری بالا باشد. نیتريت یا لوکوسیت استراز مثبت هر دو می‌توانند نتیجه مثبت برای آزمایش تلقی شوند. وجود خون در ادرار نیز می‌تواند تشخیص UTI را مطرح کند. در صورت منفی بودن آزمون نواری از نظر نیتريت و لوکوسیت استراز در همان بیمار باید به دنبال توضیح دیگری برای علایم بیمار و جمع‌آوری ادرار برای کشت بود. آزمون نواری منفی آن قدر حساس نیست که بتواند باکتریوری را در زن باردار رد کند در حالی که در زنان باردار تشخیص تمام دوره‌های باکتریوری مهم است. مشخصات عملکردی آزمون نواری در مردان (ویژگی بالا) و افراد مقیم خانه سالمندان بدون سوند (حساسیت بالا) متفاوت است.

در متآنالیز فوق آمده‌اند شامل کودکان، نوجوانان، زنان باردار، مردان یا مبتلایان به UTI عارضه‌دار نبوده‌اند. یک نگرانی عمده این است که بیماری منتقله از راه جنسی - که به‌ویژه توسط کلامیدیا تراکوماتیس ایجاد می‌شود - ممکن است به غلط به عنوان UTI درمان شود. این نگرانی بیشتر مربوط به بیماران زن زیر ۲۵ سال است. تشخیص افتراقی‌ها برای زنی که با سوزش ادرار مراجعه می‌کند، عبارت‌اند از: سروسیست (C). تراکوماتیس، نایسریا گونوره، واژینیت (کاندیدا) آلبيکانس، تریکومونا واژینالیس، اورتریت هرپسی، سیستمیت بینایی، و التهاب غیر عفونی واژن یا تحریک ولو. زنانی که بیش از یک شریک جنسی دارند و به‌طور مرتب از کاندوم استفاده نمی‌کنند در معرض خطر بالایی برای ابتلا به UTI و بیماری منتقله جنسی قرار دارند، و علایم به تنهایی همیشه بین این دو وضعیت افتراق نمی‌دهند.

آزمون نوار ادراری، تجزیه ادرار و کشت ادرار آزمون نوار ادراری^۱ و تجزیه ادرار^۲ ابزارهای مفید تشخیصی هستند که هر دو اطلاعات لازم برای درمان را فراهم می‌کنند و همچنین کشت ادرار که به صورت گذشته‌نگر می‌تواند تشخیص قبلی را تأیید کند. دانستن پارامترهای آزمون نوار ادراری برای تفسیر نتایج آن مهم است. تنها اعضای خانواده‌های انتروباکتریاسه نیتريت را به نیتريت تبدیل می‌کنند و برای

نمودار تشخیصی برای ارزیابی عفونت دستگاه ادراری



شکل ۴-۱۶۲. رویکرد تشخیصی به عفونت دستگاه ادراری

آسپیره می‌کند و ذرات موجود در ادرار را با توجه به اندازه، شکل، کنتراست، افتراق نور، حجم، و سایر مشخصات طبقه‌بندی می‌کند. این سیستم‌های خودکار می‌توانند تحت تأثیر تعداد زیاد گویچه‌های سرخ بدشکل، گویچه‌های سفید، یا کریستال‌ها قرار گیرند؛ در کل صحت شمارش

آزمایش ادرار میکروسکوپی تقریباً در تمام موارد سیستیت پیوری و در قریب به ۳۰٪ موارد هم‌چوری را نشان می‌دهد. در حال حاضر اغلب آزمایشگاه‌های بیمارستان‌ها به جای ارزیابی دستی از سیستمی خودکار برای بررسی آزمایش ادرار میکروسکوپی استفاده می‌کنند. یک دستگاه نمونه ادرار را

سیستیت در مردان: علائم و نشانه‌های سیستیت در مردان مشابه زنان است، اما این بیماری از جنبه‌های مهمی در جمعیت مردان متفاوت است. زمانی که مردی علائم UTI دارد جمع‌آوری ادرار جهت کشت به شدت توصیه می‌شود، زیرا اثبات باکتریوری می‌تواند میان سندرم‌های کمتر شایع پروستاتیت حاد و مزمن باکتریایی و پدیدۀ بسیار شایع سندرم درد مزمن لگنی که با باکتریوری همراه نیست و بنابراین معمولاً به درمان ضدباکتریایی پاسخ نمی‌دهد، افتراق دهد. اگر تشخیص نامشخص باشد کشت‌های موضعی با استفاده از آزمون میرس-استامی دو یا چهار لیوانه^۱ (جمع‌آوری ادرار پس از ماساژ پروستات) باید انجام شود تا میان سندرم‌های پروستاتیت باکتریایی و غیرباکتریایی افتراق داده شود، و بیمار باید به یک اورولوژیست ارجاع داده شود. در مردان مبتلا به UTI همراه با تب اغلب سطح آنستی‌ژن اختصاصی پروستات بالا است همچنین غده پروستات و کیسه‌های منوی‌شان در سونوگرافی بزرگ شده است... یافته‌هایی که نشان‌دهندۀ درگیری پروستات هستند. در ۸۵ مرد مبتلا به UTI تب‌دار علائم احتباس ادراری، UTI راجعه زودهنگام، هماچوری در پیگیری، و اختلالاتی در دفع ادرار، پیش‌بینی‌کنندۀ وجود اختلالات قابل اصلاح جراحی بودند. دستگاه ادراری فوقانی و تحتانی در مردانی که هیچ یک از این علائم را در بررسی‌های اورولوژیک نداشتند، طبیعی بود.

باکتریوری بی‌علامت تشخیص ASB دربرگیرنده معیارهای بالینی و میکروبیولوژیک است. معیار میکروبیولوژیک معمولاً $\leq 10^5$ CFU/mL باکتری است، به جز در بیماری ناشی از سوند که در آن حد آستانه $\leq 10^2$ CFU/mL است. معیار بالینی این است که فرد هیچ علامت یا نشانه‌ای که قابل انتساب به UTL باشد، نداشته باشد.

عفونت‌های دستگاه ادراری

درمان

درمان ضد میکروبی برای هرگونه UTI علامت‌دار لازم است. انتخاب عامل ضد میکروبی و دوز و طول مدت درمان بستگی به جایگاه عفونت و حضور یا عدم حضور وضعیت‌های ایجادکنندۀ عارضه دارد. هر دسته از UTI نیازمند رویکرد متفاوت براساس سندرم خاص بالینی خود است.

باکتری‌ها از گویچه‌های سرخ و سفید کمتر است. توصیه بالینی نویسنده این است که علائم و تظاهرات بیماری باید نسبت به نتایج نامتجانس تجزیه ادرار خودکار در تشخیص بیماری مقدم باشند.

تشخیص باکتری در کشت ادرار «استاندارد طلایی» تشخیصی برای UTI است؛ اما متأسفانه نتیجه کشت تا ۲۴ ساعت پس از مراجعه بیمار مشخص نمی‌شود. شناسایی ارگانیزم یا ارگانیزم‌های اختصاصی ممکن است نیازمند ۲۴ ساعت دیگر نیز باشد. مطالعات بر روی زنانی که علائم سیستیت داشته‌اند، نشان داده است که آستانه شمارش کلونی بیش از 10^2 باکتری در هر mL برای تشخیص سیستیت حاد در زنان حساس تر (۹۵٪) و اختصاصی تر (۸۵٪) از آستانه 10^5 /mL است. در مردان حداقل سطح نشان‌دهندۀ عفونت 10^3 /mL است. نمونه‌های ادراری به‌طور شایع توسط فلور میکروبی دیستال پیشابراه، واژن، یا پوست آلوده می‌شوند. در صورتی که نمونه ادرار در دمای اتاق نگهداری شود این آلودگی‌ها ممکن است تا مقادیر زیادی رشد کنند. در اغلب موارد کشت ادراری که گونه‌های مختلط باکتری در آن رشد کرده باشد آلودگی مطرح است مگر اینکه در زمینه سوندگذاری طولانی‌مدت، احتباس ادراری مزمن، یا حضور فیستول بین دستگاه ادراری و دستگاه تناسلی یا گوارشی باشد.

تشخیص

رویکرد تشخیصی تحت تأثیر این مسئله است که به کدام یک از سندرم‌های بالینی UTI ظن می‌رود (شکل ۴-۱۶۲).

سیستیت بدون عارضه در زنان سیستیت بدون عارضه در زنان را می‌توان تنها براساس شرح حال درمان کرد. اما در صورتی که علائم اختصاصی نباشند و یا شرح حال قابل اعتمادی موجود نباشد باید آزمون نوار ادراری گرفته شود. نتیجه مثبت نیتريت یا لوکوسیت استراز در زنی که یک علامت UTI را دارد احتمال ابتلا به UTI را از ۵۰٪ تا حدود ۸۰٪ می‌افزاید و درمان تجربی می‌تواند بدون احتیاج به آزمایش بیشتری شروع شود. در این شرایط نتیجه منفی نوار ادراری UTI را رد نمی‌کند و کشت ادراری، پیگیری بالینی دقیق، و احتمالاً یک معاینه لگنی توصیه می‌شود. این توصیه‌ها با این هشدار همراه است که هیچ یک از عوامل مربوط به UTI عارضه‌دار، مثلاً بارداری حضور نداشته باشد.



آسیب کولترال^۲ اشاره به آثار زیان بار اکولوژیک درمان ضد میکروبی دارد که شامل کشتن فلور نرمال و انتخاب ارگانسیم‌های مقاوم به دارو می‌شود. همه‌گیری‌های عفونت کلاسترییدیوم دیفیسیل مثالی از آسیب کولترال در محیط بیمارستان است. معنای ضمنی آسیب کولترال در این مورد این است که دارویی که برای درمان UTI بسیار کارآمد است، در صورتی که بر روی فلور نرمال تأثیر بگذارد یا احتمالاً الگوهای مقاومت دارویی را تغییر دهد بهترین داروی خط اول درمان محسوب نمی‌شود. داروهایی که برای UTI استفاده می‌شوند و حداقل تأثیر را برای فلور مدفوعی دارند عبارت‌اند از پیومسیلینام^۳، فسفومایسین^۴، و نیتروفورانتوئین. در مقابل تری متوپریم، TMP-SMX، کینولون‌ها، و آمپی‌سیلین با شدت بیشتری فلور مدفوعی را تحت تأثیر قرار می‌دهند؛ قابل توجه است که این داروها عواملی هستند که افزایش مقاومت برای آنها ثبت شده است.

چند رژیم درمانی مؤثر برای سیستمیت حاد بدون عارضه در زنان در دسترس است (جدول ۱-۱۶۲). داروهای خط اول که به خوبی مطالعه شده‌اند، شامل TMP-SMX و نیتروفورانتوئین هستند. داروهای خط دوم شامل فلوروکینولون و ترکیبات بتالاکتام هستند. فسفومایسین تک‌دوز به‌طور گسترده برای درمان سیستمیت حاد در اروپا استفاده می‌شود. اما در کارآزمایی‌های تصادفی نتایج مختلطی داشته است. در حال حاضر آزمایشات انجام شده بر روی کاربرد فسفومایسین بر علیه موارد UTI (شامل عفونت‌های عارضه‌دار) ایجاد شده توسط *E. coli* مقاوم به چند دارو رو به افزایش است. پیومسیلینام در حال حاضر در ایالات متحده یا در کانادا در دسترس نیست اما عامل محبوبي در برخی کشورهای اروپایی است. فواید و مضرات سایر درمان‌ها به‌طور خلاصه در زیر آمده است.

TMP-SMX به‌طور سنتی به عنوان خط اول درمان سیستمیت حاد توصیه می‌شود و بهتر است استفاده از این دارو را در مناطقی که میزان مقاومت از ۲۰٪ تجاوز نمی‌کند مدنظر قرار داد. مقاومت به TMP-SMX از اهمیت بالینی برخوردار است؛ در بیماران تحت درمان با TMP-SMX که سوبه‌های مقاوم از آنها جدا شده است زمان بهبودی علایم طولانی‌تر و

مقاومت به داروهای ضد میکروبی در میان عوامل بیماری‌زای ادراری از ناحیه‌ای به ناحیه دیگر متفاوت است و رویکرد درمان تجربی UTI را تحت تأثیر قرار می‌دهد. *E. coli* ST ۱۳۱ نوع غالب توالی مولتی لکوس است و در کل جهان عامل موارد ادراری مقاومت دارویی متعدد UTI محسوب می‌شود. توصیه‌های درمانی باید در زمینه‌الگوی مقاومت ناحیه‌ای و تفاوت‌های موجود در هر کشور بر اساس دسترسی به برخی داروها مدنظر قرار گیرند. به عنوان مثال فسفومایسین و پیومسیلینام^۱ در همه کشورهای در دسترس نیستند اما در کشورهایی که موجود هستند اولین انتخاب درمانی محسوب می‌شوند چون بر علیه اغلب آن دسته از عوامل بیماری‌زای ادراری که تولیدکننده بتالاکتاماز وسیع‌الطیف هستند، فعالیت خود را حفظ می‌کنند. بنابراین انتخاب‌های درمانی باید بر اساس مقاومت ناحیه‌ای، در دسترس بودن داروها، و عوامل مربوط به هر بیمار از جمله سابقه مسافرت اخیر و استفاده از داروهای ضد میکروبی صورت پذیرند.

سیستمیت بدون عارضه در زنان

از آنجایی که گونه‌های باکتری ایجادکننده سیستمیت حاد بدون عارضه و عوامل ضد میکروبی بسیار قابل پیش‌بینی هستند، بسیاری از دوره‌های سیستمیت بدون عارضه را می‌توان به صورت تلفنی درمان کرد (شکل ۴-۱۶۲). اغلب بیماران مبتلا به سندرم‌های دیگر UTI نیازمند ارزیابی تشخیصی بیشتری هستند. هر چند به نظر می‌آید خطر عوارض جدی با درمان تلفنی کم باشد، مطالعات انجام شده به روی الگوریتم‌های درمان تلفنی زنان سفیدپوستی را که از سایر جهات سالم هستند، و خطر پائینی برای ابتلا به عوارض UTI دارند دربر گرفته است.

در سال ۱۹۹۹ راهنمای جامعه بیماری‌های عفونی آمریکا کوتریموکسازول را به عنوان داروی خط اول درمان برای UTI بدون عارضه توصیه کرد. از آن زمان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین عوامل بیماری‌زای ادراری ایجادکننده سیستمیت بدون عارضه افزایش یافته است. توجه به اهمیت آسیب کولترال (چنانچه جلوتر تعریف می‌شود)، افزایش یافته است، و داروهای جدیدتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. متأسفانه در حال حاضر یک عامل منفرد به عنوان بهترین درمان سیستمیت حاد بدون عارضه وجود ندارد.

1- Pivmecillinam
3- pivmecillinam

2- Collateral damage
4- fosfomycin

جدول ۱-۱۶۲ استراتژی‌های درمانی برای سیستیت حاد بدون عارضه			
دارو و دوز	تخمین اثربخشی بالینی (%)	تخمین اثربخشی باکتری (%) ^a	اثرات جانبی شایع
نیتروفوران‌توئین ۱۰۰mg bid × ۵-۷ روز	۸۴-۹۵	۸۶-۹۳	تهوع، سردرد
TMP-SMX، ۱ قرص با قدرت دو برابر bid × ۳ روز	۹۰-۱۰۰	۹۱-۱۰۰	بنورات، کهیر، تهوع، اسهراق، اختلالات خونی
فسفومايسين بسته ۳ گرمی تک‌دوز	۷۰-۹۱	۷۸-۸۳	اسهال، تهوع، سردرد
پیومسیلینام ۴۰۰mg bid ۳-۷ روز	۵۵-۸۲	۷۴-۸۴	تهوع، اسهراق، اسهال
فلوروکینولون‌ها دوز براساس دارو تغییر می‌کند؛ رژیم ۳ روزه	۸۵-۹۵	۸۱-۹۸	تهوع، اسهراق، اسهال، سردرد، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی
بتالا‌کنام‌ها، دوز براساس نوع دارو تغییر می‌کند؛ رژیم ۵ تا ۷ روزه	۷۹-۹۸	۷۴-۹۸	اسهال، تهوع، اسهراق، بنورات، کهیر

توجه: میزان اثربخشی به صورت میانگین یا بازه زمانی آمده است که از اطلاعات جامعه بیماری‌های عفونی آمریکا در سال ۲۰۱۰، راهنمای درمان UTI بدون عارضه جامعه اروپایی، میکروبیولوژی بالینی و بیماری‌های عفونی اتخاذ شده است.

a پاسخ میکروبی با کاهش شمارش باکتریایی در ادرار سنجیده می‌شود.

اینکه نیتروفوران‌توئین به‌طور مرسوم به صورت رژیم ۷ روزه تجویز می‌شود برای درمان زنی با سیستیت حاد اثربخشی مشابه میکروبیولوژیک و بالینی بین دوره درمان ۵ روزه نیتروفوران‌توئین و دوره ۳ روزه TMP-SMX دیده شده است؛ دوره ۳ روزه درمان با نیتروفوران‌توئین برای سیستیت حاد توصیه نمی‌شود. نیتروفوران‌توئین به سطوح قابل توجهی در بافت نمی‌رسد و نمی‌توان از آن برای درمان پیلونفریت استفاده کرد.

اغلب فلوروکینولون‌ها برای درمان کوتاه‌مدت سیستیت بسیار مؤثرند. تنها استثنا موکسی‌فلوکسازین است که ممکن است به سطوح کافی در ادرار نرسد. فلوروکینولون‌هایی که به‌طور شایع برای درمان UTI استفاده می‌شوند، عبارتند از: افلوکسازین، سیپروفلوکسازین، و لووفلوکسازین. نگرانی اصلی در مورد استفاده از فلوروکینولون‌ها برای سیستیت حاد گسترش مقاومت در برابر فلوروکینولون‌ها نه تنها در میان عوامل بیماری‌زای ادراری، بلکه در بین سایر ارگانیسم‌هایی که در جاهای دیگر باعث ایجاد عفونت‌های جدی‌تر و با

میزان شکست بالینی و میکروبیولوژیک بالاتر است. عوامل فردی میزبان که با افزایش خطر UTI ناشی از سویه *E.coli* مقاوم به TMP-SMX مرتبط هستند عبارت هستند از استفاده اخیر از TMP-SMX یا دیگر عوامل ضد میکروبی و مسافرت اخیر به مناطقی که میزان مقاومت به TMP-SMX در آنها بالاست. شرایط بهینه برای استفاده تجربی از TMP-SMX عبارت است از UTI بدون عارضه مؤنتی که ارتباط دایمی با پزشک دارد و بنابراین می‌تواند در صورت عدم بهبودی علائم به سرعت به دنبال مراقبت‌های دیگر باشد.

مقاومت به نیتروفوران‌توئین با وجود بیش از ۶۰ سال استفاده از آن هنوز پایین است. از آنجایی که این دارو بر روی مسیرهای متعدد متابولیسم باکتری تأثیر می‌گذارد برای ایجاد مقاومت چندین مرحله جهش لازم است. نیتروفوران‌توئین در مقابل *E.coli* و اغلب ایزوله‌های غیر *E.coli* بسیار مؤثر است. پروتئوس، پseudomonas، سریشیا، انتروباکتر، و مخمرها به‌طور درون‌زاد به این دارو مقاومند. با

یا بدون دوز ۴۰۰mg (ابتدایی IV) برای درمان آغازین پیلونفریت در بیماران سرپایی بسیار مؤثر است. TMP-SMX خوراکی (یک قرص با قدرت دو برابر دو بار در روز به مدت ۱۴ روز) نیز برای درمان پیلونفریت حاد بدون عارضه، در صورتی که عامل بیماری‌زا نسبت به آن حساس باشد، مؤثر است. اگر حساسیت عامل بیماری‌زا مشخص نباشد و TMP-SMX مورد استفاده قرار گیرد یک دوز ۱g سفتریاکسون وریدی توصیه می‌شود. داروهای β لاکتام خوراکی نسبت به فلوروکینولون‌ها تأثیر کمتری دارند و باید با احتیاط و تحت پیگیری دقیق مصرف شوند. گزینه‌های درمان تزریقی برای پیلونفریت بدون عارضه شامل فلوروکینولون‌ها، سفالوسپورین وسیع‌الطیف با یا بدون یک آمینوگلیکوزید، یا یک کارباپنم است. از ترکیب یک بتالاکتام و یک مهارکننده بتالاکتاماز (برای مثال آمپی‌سیلین - سولباکتام، تیکارسیلین - کلاولانات، پیراسیلین - تازوباکتام) یا ایمی‌پنم - سیلاستاتین می‌توان در بیمارانی که شرح حال عارضه‌دارتری دارند، سابقه دوره‌های قبلی پیلونفریت، یا دستکاری‌های جدید در دستگاه ادراری داشته‌اند، استفاده کرد؛ به‌طور کلی درمان این چنین بیمارانی باید براساس نتایج کشت ادرار صورت بگیرد. زمانی که بیمار پاسخ بالینی بدهد درمان خوراکی باید جایگزین درمان تزریقی شود.

UTI در زنان باردار

نیتروفورانتوئین، آمپی‌سیلین، و سفالوسپورین‌ها در اوایل بارداری به نسبت ایمن هستند. یک مطالعه گذشته‌نگر مورد شاهدهی که ارتباط بین نیتروفورانتوئین و نقایص تولد را مدنظر داشته است به تأیید نرسیده است. از سولفونامیدها باید هم در سه ماهه اول (به علت آثار تراتوژنیک احتمالی) هم در نزدیکی ترم (به علت نقش احتمالی آن در ایجاد کرنیکتروس) به‌طور مشخص اجتناب کرد. فلوروکینولون‌ها به علت آثار زیان‌بار احتمالی بر تکامل غضروف‌های جنینی باید کنار گذاشته شوند. آمپی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها به‌طور گسترده در بارداری مورد استفاده قرار گرفته‌اند و برای درمان UTI علامت‌دار یا بی‌علامت داروی انتخابی در این دسته از بیماران هستند. برای زنان بارداری که پیلونفریت آشکار دارند β لاکتام تزریقی با یا بدون آمینوگلیکوزیدها درمان استاندارد است.

درمان مشکل‌تر می‌شوند، است. استفاده از فلوروکینولون‌ها همچنین عاملی است که باعث ظهور همه‌گیری‌های کلاستریدوم دیفیسیل در شرایط بیمارستانی شده است. در حال حاضر اغلب متخصصان استفاده از فلوروکینولون‌ها را به موارد خاصی از سیستیت بدون عارضه محدود می‌دانند که در آنها سایر عوامل ضد میکروبی مناسب نیستند. استفاده از کینولون‌ها در جمعیت‌های خاصی شامل افراد بالای ۶۰ سال با افزایش خطر پارگی تاندون آشیل همراه بوده است.

عوامل بتالاکتام به جز پیومسیلینام اثری به خوبی TMP-SMX یا فلوروکینولون‌ها در درمان سیستیت حاد نداشته‌اند. با استفاده از بتالاکتام‌ها میزان ریشه‌کشی عامل بیماری‌زا کمتر و موارد عود بیشتر بوده است. توضیح پذیرفته شده این است که بتالاکتام‌ها نمی‌توانند عوامل بیماری‌زای ادراری را از مخزن واژنی ریشه‌کن کنند. نقش جالب توجهی برای جوامع بیوفیلم داخل سلولی ارایه شده است. بسیاری از سویه‌های *E.coli* که به TMP-SMX مقاوم هستند به آموکسی‌سیلین و سفالکسین هم مقاومت دارند بنابراین این داروها تنها باید برای بیمارانی که به سویه‌های حساس مبتلا شده‌اند استفاده شوند.

در شرایط خاص برای تسریع بهبودی ناراحتی‌مناهی استفاده از مسکن‌های ادراری مناسب است. فنازوپیریدین یک مسکن دستگاه ادراری است که به‌طور گسترده استفاده می‌شود اما ممکن است باعث حالت تهوع شدیدی شود. مسکن‌های ترکیبی حاوی ضد عفونی‌کننده‌های ادراری (متنامین، متیلن‌بلو)، یک عامل اسیدی‌کننده ادرار (سدیم فسفات)، و یک داروی ضد اسپاسم (هیوسامین) هم در دسترس هستند.

پیلونفریت

از آنجا که مبتلایان به پیلونفریت بیماری مهاجم بافتی دارند، رژیم درمانی استفاده شده باید از احتمال بالای ریشه‌کشی عامل عفونت برخوردار باشد و باید به سرعت در خون به سطوح درمانی برسد. میزان بالای مقاومت *E.coli* به TMP-SMX در مبتلایان به پیلونفریت باعث شده است فلوروکینولون‌ها خط نخست درمانی برای پیلونفریت حاد بدون عارضه محسوب شوند. تجویز خوراکی یا تزریقی فلوروکینولون‌ها بستگی به تحمل خوراکی بیمار دارد. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی مشخص شد که دوره ۷ روزه درمان با سیپروفلوکساسین خوراکی (۵۰۰mg دو بار در روز، با

نتایج کشت ادراری هدایت شود. در بقیه جمعیت‌ها، غربالگری برای کشف و درمان ASB توصیه نمی‌شود. اغلب موارد باکتریوری ناشی از سونداژ بی‌علامت هستند و نیاز به درمان ضد میکروبی وجود ندارد.

UTI ناشی از سونداژ

مؤسسات متعددی راهکارهایی برای درمان CAUTI ارائه کرده‌اند که طبق تعریف این بیماری وجود باکتریوری و علائم در بیمار سونداژ شده است. علائم و نشانه‌های بیماری یا منحصر به دستگاه ادراری هستند یا می‌توانند شامل تظاهرات سیستمیکی که فاقد توجیه هستند، از جمله تب باشند حد آستانه پذیرفته شده در تعریف CAUTI برای باکتریوری عبارت است از 10^3 CFU یا بیش از آن در هر میلی‌لیتر، در حالی که آستانه باکتریوری در تعریف ASB عبارت است از 10^5 CFU یا بیش از آن در هر میلی‌لیتر.

تشکیل بیوفیلم - یک لایه زنده از عامل بیماری‌زای ادراری روی سوند ادراری در پاتوژنز CAUTI نقش اساسی دارد و هر دو راه کارهای درمانی و پیشگیرانه را تحت تأثیر قرار می‌دهد، ارگانیسم‌های موجود در بیوفیلم نسبت به کشته شدن توسط آنتی‌بیوتیک‌ها تقریباً مقاومند و در نتیجه ریشه کن کردن بیوفیلم ناشی از سوند بدون درآوردن آن دشوار است. علاوه بر این از آنجایی که سوند خود مسیری برای ورود باکتری‌ها به مثانه فراهم می‌کند در استفاده طولانی مدت از سوند وقوع باکتریوری غیرقابل اجتناب است.

علائم و نشانه‌های تبییک UTI از جمله درد، اضطراب، سوزش ادرار، تب، لوکوسیتوز محیطی و پیوری، ارزش پیش‌بینی کننده کمتری برای تشخیص عفونت در بیماران سونداژ شده دارند. علاوه بر این حضور باکتری در ادرار بیمار تب‌داری که سوند دارد لزوماً پیش‌بینی کننده CAUTI نیست و سایر علل هم باید در نظر گرفته شوند.

سبب‌شناسی CAUTI متنوع است، و نتایج کشت ادراری برای هدایت درمان ضروری هستند. شواهد بسیار خوبی به نفع تعویض سوند حین درمان CAUTI وجود دارند. هدف حذف ارگانیسم‌های مربوط به بیوفیلم است که می‌توانند منشأ عفونت مجدد باشند. مطالعات آسیب‌شناسی نشان می‌دهند بسیاری از بیمارانی که سوند طولانی مدت دارند به پیلونفریت نهفته مبتلا هستند. در یک کارآزمایی تصادفی در افراد مبتلا به آسیب نخاع که به‌طور متناوب

از آنجا که پروستات در اغلب موارد UTI تب‌دار در مردان درگیر است، هدف در این بیماران ریشه‌کنی عفونت پروستات و همچنین عفونت مثانه است. در صورت حساس بودن عامل بیماری‌زای ادراری یک دوره درمان ۷ تا ۱۴ روزه فلوروکینولون یا TMP-SMX توصیه می‌شود. اگر پروستاتیت حاد باکتریایی مورد ظن قرار گیرد درمان ضد میکروبی باید پس از اخذ نمونه‌های خون و ادرار برای کشت آغاز شود. درمان می‌تواند با توجه به نتایج کشت ادرار شروع شود و باید به مدت ۲-۴ هفته ادامه یابد. برای درمان پروستاتیت باکتریایی مزمن یک دوره ۴-۶ هفته درمان آنتی‌بیوتیکی اغلب لازم است. عفونت راجعه که در پروستاتیت مزمن ناشی نیست اغلب نیازمند یک دوره درمان ۱۲ هفته‌ای است.

UTI عارضه‌دار

UTI عارضه‌دار (انواع دیگری که در بالا به آنها اشاره نشد) در گروه نامتجانسی از بیماران که طیف وسیعی از اختلالات ساختاری و عملکردی دستگاه ادراری و کلیه‌ها در آنها وجود دارد، رخ می‌دهد. طیف گونه‌های بیماری‌زا و حساسیت آنها به عوامل ضد میکروبی هم نامتجانس است. در نتیجه درمان برای UTI عارضه‌دار باید مربوط به فرد باشد و براساس نتایج کشت ادرار هدایت شود. در موارد متعدد بیمار مبتلا به UTI عارضه‌دار یک جواب کشت ادرار قبلی دارد که از آن می‌توان برای هدایت درمان تجربی استفاده کرد تا نتایج کشت جدید آماده شود. درمان پیلونفریت گزانتوگرانولوماتو نفرکتومی است. درناژ از راه پوست را می‌توان به عنوان درمان آغازین در پیلونفریت آمفیزماتو استفاده کرد و در صورت نیاز هم می‌توان پس از آن نفرکتومی اختیاری انجام داد. نکروز پاپیلاری همراه با انسداد نیازمند مداخله جهت رفع انسداد و حفظ عملکرد کلیه است.

باکتریوری بی‌علامت

درمان ASB دفعات عفونت‌های علامت‌دار یا عوارض آن را کاهش نمی‌دهد، مگر در زنان باردار، افرادی که تحت جراحی اورولوژیک قرار می‌گیرند، و احتمالاً در بیماران نوتروپنیک و گیرندگان پیوند کلیه. درمان ASB در زنان باردار و بیمارانی که تحت اقدامات اورولوژیک قرار می‌گیرند باید براساس

ناپایدار دارند، و شیرخواران با وزن کم زمان تولد، فلوکونازول $400-200 \text{ mg/d}$ به مدت ۱۴ روز) به سطح بالایی در ادرار می‌رسد و خط اول رژیم درمانی برای عفونت‌های کاندیدیایی دستگاه ادراری است. آزول‌های جدیدتر و اکیونکاندین‌ها دفع ادراری پایینی دارند و در نتیجه توصیه نمی‌شوند، هر چند مواردی از ریشه‌کنی موفق کاندیدوزی با استفاده از برخی از این عوامل گزارش شده است. در مورد کاندیداهای جداسده که مقاومت سطح بالایی به فلوکونازول دارند، فلوستوزین خوراکی و/ یا آمفوتریسین B تزریقی گزینه‌های درمانی هستند. شستشوی مثانه توسط آمفوتریسین B در کل توصیه نمی‌شود.

پیشگیری از UTI راجعه در زنان

عود موارد سیستیت بدون عارضه در زنان در سنین باروری شایع است، و در صورتی که UTI‌های راجعه با شیوه زندگی فرد تداخل ایجاد کنند، درمان پیشگیرانه ضرورت می‌یابد. آستانه وقوع دو دوره علامت‌دار یا بیشتر در طول سال ملاک تصمیم‌گیری قطعی مداخله نیست و بیمار نیز باید در تصمیم‌گیری جهت انجام مداخله مشارکت کند.

سه راه کار پیشگیرانه موجود است: درمان ممتد، پس از آمیزش، یا آغاز درمان توسط بیمار. پیشگیری ممتد، و پس از آمیزش معمولاً شامل دوزهای کم TMP-SMX، یک فلوروکینولون، یا نیتروفوران‌توئین است. این رژیم‌ها همگی در زمان دوره مصرف فعالانه آنتی‌بیوتیک بسیار مؤثرند. رژیم پیشگیرانه به‌طور تیپیک برای ۶ ماه تجویز می‌شود و سپس قطع می‌شود که در این حالت اغلب میزان UTI راجعه به خط پایه باز می‌گردد. اگر عفونت‌های آزارنده دوباره رخ بدهند، برنامه پیشگیرانه می‌تواند برای مدت طولانی‌تری تکرار شود. انتخاب سویه‌های مقاوم در فلورمیکروبی مدفوع در مطالعات انجام گرفته بر روی زنانی که آنتی‌بیوتیک‌های پیشگیرانه را به مدت ۱۲ ماه دریافت می‌کنند اثبات شده است. در آغاز درمان توسط بیمار، به بیمار مواد لازم جهت کشت ادرار و مقداری آنتی‌بیوتیک جهت یک دوره درمان برای خوددرمانی با مشاهده اولین علائم عفونت داده می‌شود. کشت ادرار منجمد می‌شود و برای تأیید تشخیص به

سونداژ می‌شدند، مشخص شد که عود ۳ روز پس از درمان از عود ۱۴ روز پس از درمان شایع‌تر است. در کل یک دوره ۷ تا ۱۴ روزه درمان آنتی‌بیوتیکی توصیه می‌شود، اما مطالعات بیشتر برای تعیین طول درمان بهینه نیاز است.

کاربرد آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک، عوامل اسیدی‌کننده مثانه، شوینده‌های ضد میکروبی مثانه، ضد عفونی‌کننده‌های موضعی، و محلول‌های ضد میکروبی کیسه درناژ همگی در جلوگیری از شروع باکتریوری در زمینه استفاده طولانی‌مدت از سوند بی‌تأثیر بوده، با ظهور ارگانیسم‌های مقاوم همراه بوده‌اند. بهترین راه کار برای پیشگیری از CAUTI پرهیز از سونداژهای غیر ضروری و برداشتن سوند به محض عدم ضرورت وجود آن است. شواهد موجود برای توصیه استفاده از کاتترهای سوپراپوبیک و خارجی^۱ به جای سوندهای داخلی^۲ برای اجتناب از CAUTI نا کافی هستند. با این حال در جمعیت‌های خاص (برای مثال مبتلایان به آسیب نخاعی) سوندگذاری متناوب نسبت به سوندهای ماندگار پیشابراهی برای طولانی‌مدت، به منظور جلوگیری از عوارض عفونی و کالبدشاختی ارجح است. کاربرد سوندهای ضد میکروبی که با نقره یا نیتروفلورازون آغشته شده‌اند، سود بارزی از نظر بالینی در جهت کاهش میزان UTI علامت‌دار نشان نداده‌اند.

کاندیدوزی

یکی از عوارض سوندهای ماندگار داخلی که شیوعش در حال افزایش است ظهور کاندیدا در ادرار است، به خصوص در مورد بیمارانی که در واحد مراقبت‌های ویژه هستند، آنهایی که داروهای ضد میکروبی وسیع‌الطیف مصرف می‌کنند، و آنهایی که به دیابت شیرین مبتلا هستند. در بسیاری از مطالعات بیش از ۵۰ درصد موارد جدا شده کاندیدای ادراری از گونه‌های غیر آلیکانس است. تظاهر بالینی از یافته‌های آزمایشگاهی بی‌علامت تا پیلونفریت و حتی سپسیس متغیر است. در بیماران بی‌علامت درآوردن سوند در بیش از یک سوم موارد به بهبودی کاندیدوزی می‌انجامد. به نظر نمی‌رسد درمان بیماران بدون علامت با کاهش دفعات عود کاندیدوزی همراه باشد. درمان برای بیمارانی که سیستیت یا پیلونفریت علامت‌دار دارند و آنهایی که در معرض خطر بالای^۳ بیماری منتشر هستند توصیه می‌شود. بیماران در معرض خطر بالا عبارت‌اند از مبتلایان به نوتروپنی، افرادی که مورد دستکاری اورولوژیک قرار گرفته‌اند، افرادی که از لحاظ بالینی وضعیتی

1- condom catheters

2- indwelling catheters

3- high risk

مطب پزشک فرستاده می شود. زمانی که رابطه بیمار - پزشک به صورت قابل اعتماد و پایدار برقرار باشد در صورت پاسخ کامل دوره های علامت دار به درمان کوتاه مدت و عدم عود می توان از کشت ادرار صرف نظر کرد.

پیش آگهی

سیستیت عامل خطری برای ابتلا به سیستیت و پیلونفریت راجعه است. ASB در میان افراد مسن و بیماران سونداژ شده شایع است اما به خودی خود خطر مرگ را بالا نمی برد. ارتباط میان UTI راجعه، پیلونفریت مزمن، و نارسایی کلیه به طور گسترده مطالعه شده است. در صورتی که اختلالات کالبدشناختی وجود نداشته باشند، عفونت های راجعه در کودکان و بزرگسالان منجر به پیلونفریت مزمن یا نارسایی کلیه نمی شوند. علاوه بر این عفونت نقش عمده ای در نفريت بینابینی مزمن ایفا نمی کند؛ عوامل سبب شناختی اصلی در این بیماری عبارت اند از استفاده نادرست از مسکن ها، انسداد، ریفلاکس، و مواجهه با سموم. در صورت وجود اختلالات کلیوی زمینه ای (به خصوص سنگ های انسدادی) عفونت می تواند به عنوان یک عامل ثانویه، آسیب پارانشیم کلیه را تسریع کند. در افراد مبتلا به آسیب طناب نخاعی استفاده طولانی مدت از سوند ماندگار داخل مثانه یک عامل خطر شناخته شده برای ابتلا به سرطان مثانه است. باکتریوری مزمن که به التهاب مزمن منجر می شود یک توضیح احتمالی برای این مشاهده است.

کلیه یکی از ارگان های بسیار تمایز یافته در بدن می باشد. در پایان تکامل رویانی، در حدود ۳۰ نوع سلول مختلف تعداد کثیری از مویرگ های پاکسازی کننده و نفرون های چندقطعه ای را تشکیل می دهند که توسط بافت بینابینی فعال احاطه شده اند. این تنوع سلولی، انواعی از فرآیندهای فیزیولوژیک پیچیده را تنظیم می کنند. عملکردهای درون ریز، تنظیم فشارخون و هودینامیک داخل گلومرولی، انتقال آب و مواد محلول، تعادل اسید - باز، و دفع متابولیت های دارویی همگی به وسیله مکانیسم های پیچیده پاسخ کلیوی انجام می شوند. این گستره فیزیولوژی به ابتکار هوشمندانه معماری نفرون بستگی دارد که در مسیر تکامل موجوداتی پیچیده که جهت زندگی روی زمین از آب بیرون آمده اند، تغییر و تحول یافته است.

سازگاری کلیه با

۳۳۳e

آسیب کلیوی

Joseph V. Bonventre

این فصل تنها به صورت دیجیتال است. این فصل روی DVD همراه این کتاب موجود است و همچنین به صورت آنلاین در سایت طب / هاریسون و کتاب الکترونیکی و به صورت «اپلیکیشن» چاپ HPIM1 9e در دسترس است.

سال ها پیش کلود برنارد (۱۸۷۸) نظریه محیط خارجی (محیطی که یک ارگانیسم در آن زندگی می کند) و محیط داخلی (محیطی که بافت های آن ارگانیسم در آن به سر می برند) را مطرح کرد. وی این بحث را مطرح کرد که محیط داخلی تغییراتی بسیار ناچیز دارد و مکانیسم هایی حیاتی وجود دارند که عملکرد آنها حفظ ثبات این محیط داخلی است. Walter B. Cannon بعدها این نظریه را گسترش داد و دریافت که ثبات وضعیت داخلی که او وضعیت هومئوستاتیک می نامید، شاهی بر وجود مکانیسم های فیزیولوژیکی است که فعالیت می کنند تا این تغییرات را در

زیست شناسی مولکولی

۳۳۲e

و سلولی کلیه

Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

این فصل تنها به صورت دیجیتال است. این فصل روی DVD همراه این کتاب موجود است و همچنین به صورت آنلاین در سایت طب / هاریسون و کتاب الکترونیکی و به صورت «اپلیکیشن» چاپ HPIM1 9e در دسترس است.

مبتلا به AKI باشد بدون اینکه آسیبی به پارانشیم کلیوی وارد آمده باشد. شدت AKI می‌تواند از یک سری تغییرات آزمایشگاهی بدون علامت و گذرا در میزان پاکسازی گلومرولی (GFR)، تا یک آشفتنی مرگبار سریع فراگیر در تطابق اسید - باز، الکترولیت‌های پلاسما و تنظیمات حجم مؤثر در گردش متغیر باشد.

همه‌گیرشناسی

AKI ۷-۵٪ بستری‌های بیمارستانی مراقبت‌های حاد را به خود اختصاص می‌دهد و حدود ۳۰٪ موارد بستری در واحد مراقبت‌های ویژه راه، به‌خصوص در بیماری‌های اسهالی، بیماری‌های عفونی مانند مالاریا و لپتوسپیروز و فجایع طبیعی مثل زلزله شامل می‌شود. میزان بروز AKI از سال ۱۹۸۸ در ایالات متحده بیشتر از ۴ برابر افزایش داشته است و میزان بروز سالانه آن حدود ۵۰۰ نفر از هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت تخمین زده شده است که بیشتر از میزان بروز سالانه سکنه می‌باشد. AKI با افزایش قابل توجه خطر مرگ در افراد بستری در بیمارستان همراه است، به‌ویژه در افرادی که در ICU بستری می‌شوند میزان مرگ درون بیمارستانی می‌تواند بیش از ۵۰٪ باشد. AKI خطر ابتلا به بیماری مزمن کلیوی یا وخیم‌تر شدن آن را افزایش می‌دهد. بیمارانی که پس از یک دوره AKI شدید نیازمند به دیالیز بهبود می‌یابند یا زنده می‌مانند، در معرض افزایش خطر ابتلا به بیماری کلیوی انتهایی نیازمند به دیالیز قرار دارند. AKI می‌تواند اکتسابی از جامعه یا بیمارستان باشد. علل شایع AKI اکتسابی از جامعه عبارت‌اند از کاهش حجم، عوارض نامطلوب داروها، و انسداد دستگاه ادراری. شایع‌ترین شرایط بالینی ابتلا به AKI اکتسابی از بیمارستان عبارت‌اند از سپسیس، اقدامات جراحی وسیع، بیماری‌های شدید که منجر به نارسایی قلبی یا کبدی می‌شوند، تجویز مواد حاجب یددار به‌صورت داخل وریدی، و تجویز داروهای نفروتوکسیک.

AKI در کشورهای در حال توسعه

AKI در کشورهای در حال توسعه نیز یک عارضه پزشکی عمده است که همه‌گیرشناسی آن بین کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه بسیار متفاوت است، و این به دلیل تفاوت‌های موجود در شرایط دموگرافیک، اقتصادی، جغرافیایی و بیماری‌های

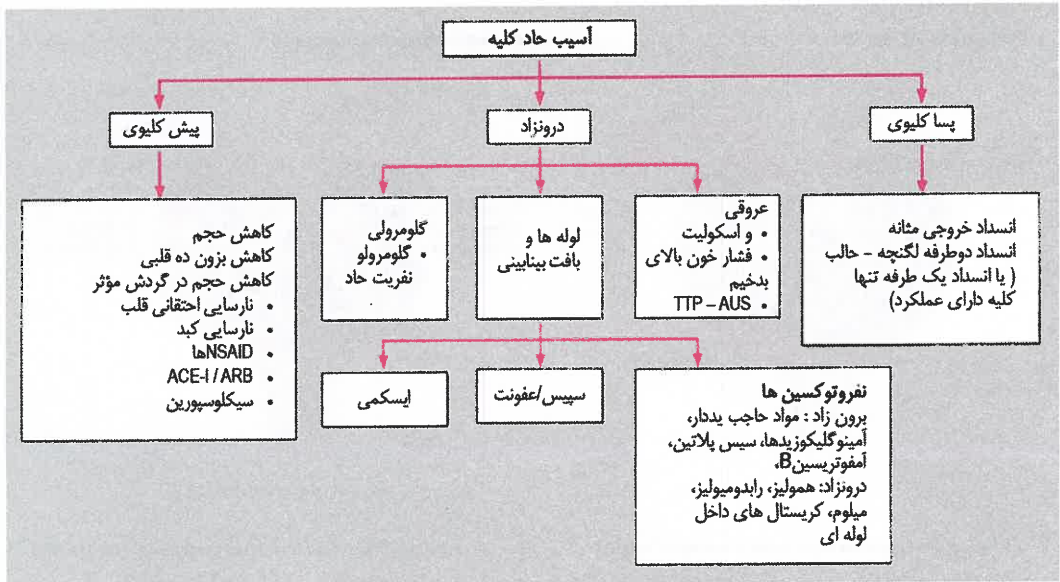


حد ناچیز حفظ کنند. در حیوانات رده بالاتر ترکیب شیمیایی پلاسما چه در درون یک فرد و چه در بین افراد مختلف به وضوح ثابت است. کلیه در این ثبات نقشی حیاتی برعهده دارد. کلیه با تغییر ترکیب شیمیایی ادرار تعادل الکترولیت‌ها و اسید - باز را حفظ می‌کند و می‌تواند هورمون‌هایی تولید کند که قادر به حفظ ثبات هموگلوبین خون و متابولیسم مواد مغذی باشند. در صورت آسیب دیدن کلیه توده بافتی باقی‌مانده دارای عملکرد با پاسخ‌دهی سعی در تداوم حفظ محیط داخلی دارد. نفرون‌های باقی‌مانده به خوبی این وظیفه را به انجام می‌رسانند و در بسیاری از موارد تا هنگامی که GFR به سطوح بسیار پایینی افت نکند هومئوستاز حفظ می‌شود. در این نقطه دیگر بافت دارای عملکرد باقی‌مانده قادر به جریان نیست. در این فصل تعدادی از این تطابق‌های جبرانی که کلیه در پاسخ به آسیب در جهت حفظ خود و محیط داخلی بروز می‌دهد را مورد بحث قرار می‌دهیم. با این حال موضوع اینجا است که این فرآیندهای تطبیقی اغلب می‌توانند به عدم تطابق منجر شوند و با تسهیل فرآیند بازخورد مثبت که به‌طور ذاتی ناپایدار است، در افزایش اختلال عملکرد کلیه سهیم باشند.

آسیب حاد کلیه ۳۳۴

Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre

آسیب حاد کلیه (AKI)، که قبلاً نارسایی حاد کلیه خوانده می‌شد، با اختلال ناگهانی عملکرد کلیه مشخص می‌شود که به احتباس نیتروژن و سایر مواد زائد که در حالت عادی به وسیله کلیه‌ها تصفیه می‌گردند، می‌انجامد. AKI یک بیماری منفرد نیست بلکه، بیشتر یک طراحی خاص جهت گروهی از شرایط ناهمگون است که ویژگی‌های تشخیصی مشترکی با یکدیگر دارند که به‌طور مشخص عبارت‌اند از افزایش غلظت نیتروژن اوره خون (BUN) و/یا افزایش غلظت سرمی یا پلاسمایی کراتینین (Scr)، که اغلب با کاهش حجم ادرار همراه است. نکته مهم این است که AKI یک تشخیص بالینی است نه ساختاری. ممکن است بیمار



شکل ۱-۳۳۴. تقسیم بندی علل اصلی نارسایی حاد کلیه. TTP-HUS، ترمبوتیک ترمبوسیتوپنیک پورپورا- سندرم همولیتیک اورمیک، ACE-1، آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۱، ARB، بلوک کننده رسپتور آنژیوتانسین، NSAID، داروهای غیراستروئیدی ضد التهابی.

هیدروستاتیک داخل گلوMERولی جهت حفظ پاکسازی طبیعی گلوMERولی است. موارد بالینی شایع همراه با از تمی پره رنال شامل کاهش حجم، کاهش برون ده قلبی، و مصرف داروهای که با پاسخ های خودتنظیمی کلیه تداخل دارند مثل داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی و مهارکننده های آنژیوتانسین II می باشند (شکل ۲-۳۳۴). از تمی پره رنال ممکن است با سایر اشکال AKI درون زاد کلیوی که با فرآیندهایی که به طور مستقیم بر پارانشیم کلیه اثر می گذارند، همراهی داشته باشد. دوره های طول کشیده از تمی پره رنال ممکن است به آسیب ایسکمیک کلیه منجر گردد، که اغلب نکرز حاد لوله ای یا (ATN) خوانده می شود. براساس تعریف، از تمی پره رنال منجر به آسیب پارانشیم کلیه نمی گردد و بعد از تثبیت وضعیت همودینامیک داخل گلوMERولی به سرعت قابل برگشت است.

GFR طبیعی تا حدی به کمک مقاومت نسبی شریانچه های کلیوی آوران و وابران، حفظ می شود این مقاومت تعیین کننده جریان پلاسمایی گلوMERولی و اختلاف فشار هیدرولیک دو سوی مویرگی است که سبب اولترافیلتراسیون گلوMERولی می گردد. درجات خفیف کاهش حجم و کاهش برون ده قلبی سبب ایجاد تغییرات

ناتوان کننده همراه است. از آنجایی که بعضی از ویژگی های خاص AKI در هر دو مورد مشابه است - خصوصاً از آنجایی که مراکز شهری بعضی از کشورهای پیشرفته است - می توان گفت فزاینده ای مشابه کشورهای پیشرفته است - می توان گفت بسیاری از علل AKI در حقیقت اختصاص به منطقه (محل سکونت بیمار) دارند، مثل مسمومیت ناشی از گزش مارها، عنکبوت ها، نیش زنبور، علل عفونی مانند مالاریا و لپتوسپیروز؛ آسیب های ناشی از تصادفات و رابدومیولیز ناشی از زمین لرزه.

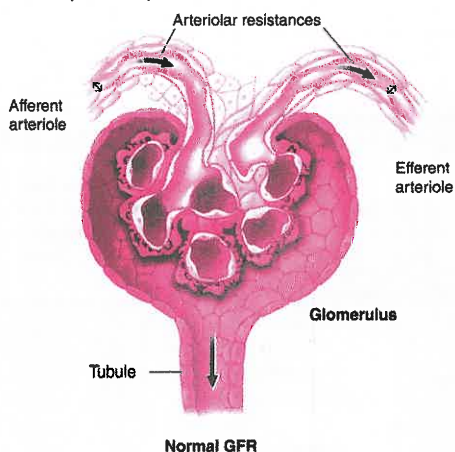
سبب شناسی و پاتوفیزیولوژی

علل AKI به طور مرسوم به سه بخش وسیع تقسیم بندی می شوند: از تمی پره رنال، بیماری های پارانشیمی درون زاد کلیه، و انسداد پساکلیوی (شکل ۱-۳۳۴).

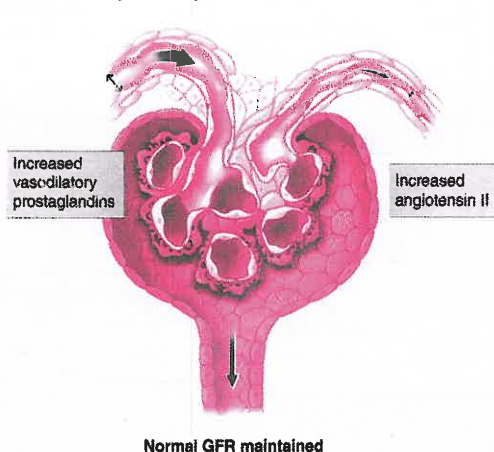
از تمی پره رنال

از تمی پره رنال (ترکیبی از "azo"، به معنی نیترژن و "emia") شایع ترین شکل آسیب حاد کلیوی است. این حالت بیانگر افزایش غلظت سرمی BUN یا کراتینین است که حاصل کاهش جریان کلیوی پلازما و فشار

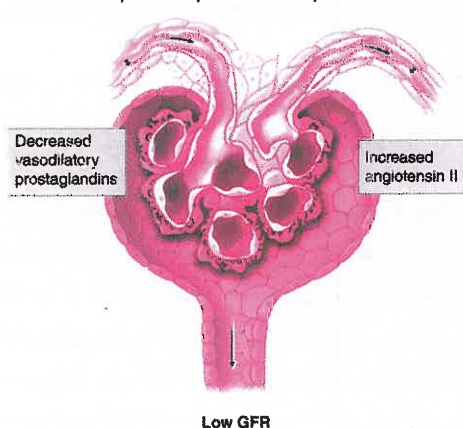
A Normal perfusion pressure



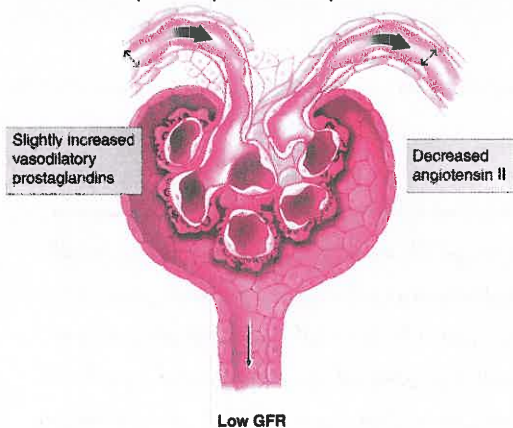
B Decreased perfusion pressure



C Decreased perfusion pressure in the presence of NSAIDs



D Decreased perfusion pressure in the presence of ACE-I or ARB



شکل ۲-۳۳۴. مکانیسم‌های درون کلیوی برای تنظیم خودکار میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) در شرایط کاهش فشار خون رسانی و افت GFR تحت تأثیر داروها. در تصویر A شرایط طبیعی و GFR طبیعی نشان داده شده است. در تصویر B، کاهش فشار خون رسانی در محدوده تنظیم خودکار نمایانگر است. فشار مویرگی طبیعی گلومرولی به کمک اتساع رگ‌آوران و انقباض رگ وایران حفظ می‌شود. در تصویر C، کاهش فشار خون رسانی توسط یک داروی ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAID) دیده می‌شود. نبود پروستاگلاندین‌های متسع‌کننده عروق که با افزایش مقاومت رگ‌آوران، باعث افت فشار مویرگ گلومرولی به زیر مقادیر طبیعی و افت GFR می‌شود. در تصویر D کاهش فشار خون رسانی در اثر یک داروی مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I) یا یک داروی مسدود کننده گیرنده آنژیوتانسین (ARB) دیده می‌شود. فقدان عملکرد آنژیوتانسین II باعث کاهش مقاومت رگ وایران می‌شود، در نتیجه فشار مویرگ گلومرولی به زیر مقادیر طبیعی تنزل کرده، GFR کاهش می‌یابد.

خون‌رسانی عروق مغز و کرونر صورت می‌گیرد. واسطه‌های این پاسخ شامل آنژیوتانسین II، نوراپی نفرین، و وازوپرسین (که به نام هورمون ضد ادراری نیز خوانده می‌شود) می‌باشند. پاکسازی گلومرولی می‌تواند با وجود کاهش جریان خون کلیوی حفظ شود که این امر در اثر انقباض عروق وایران به

فیزیولوژیک جبرانی کلیوی می‌گردد از آنجایی که جریان خون کلیه ۲۰٪ برون‌ده قلبی را شامل می‌شود، در پاسخ به شرایط کاهش برون‌ده قلب یا کاهش حجم مؤثر در گردش، انقباض عروق کلیوی و بازجذب آب و نمک در راستای حفظ فشارخون، افزایش حجم داخل عروقی و به منظور حفظ

واسطه آنژیوتانسین II، رخ می‌دهد که فشار هیدروستاتیک مویرگی گلوبمرول‌ها را در حد نزدیک به طبیعی حفظ می‌کند و بنابراین در صورتی که کاهش جریان خون کلیوی بیش از حد نباشد از کاهش واضح GFR جلوگیری می‌کند.

به علاوه در شرایط کاهش فشار خون رسانی یک رفلکس میوزنیک در داخل شریانچه‌های آوران منجر به اتساع آنها می‌گردد، که به کمک آن خون رسانی گلوبمرولی حفظ می‌شود. تولید داخل کلیوی پروستاگلاندین‌های متسع‌کننده عروق (پروستاگلین، پروستاگلاندین E₂)، کالیکرئین و کینین‌ها، و احتمالاً اکسیدنیتریک (NO)، در پاسخ به کاهش فشارخون رسانی کلیوی افزایش می‌یابند. فرآیند خودتنظیمی در کلیه‌ها همچنین با بازخورد لوله‌ای گلوبمرولی همراه است، که در طی آن کاهش تحویل ماده محلول به ماکولا دنسا (سلول‌های اختصاصی درون لوله دور) سبب اتساع شریانچه‌های آوران مجاور به منظور حفظ خون رسانی گلوبمرولی می‌گردد، این مکانیسم تا حدی به واسطه NO صورت می‌گیرد. در هر حال توانایی مکانیسم‌های تنظیم متقابل جهت حفظ GFR در شرایط کاهش فشارخون سیستمیک، توانایی محدودی دارند. حتی در بزرگسالان سالم، خودتنظیمی کلیه‌ها معمولاً در صورتی که فشارخون سیستمیک به کمتر از ۸۰ mmHg برسد، شکست می‌خورد.

تعدادی از عوامل توانایی پاسخ‌های خودتنظیمی و خطر از تَمی پره‌رنال را تعیین می‌کنند. آنرواسکلروز، فشارخون بالای طول کشیده، و سن بالا می‌توانند به هیالینوز و هیپرپلازی لایه عضلانی و انتیمای رگ منجر شده، سبب باریک شدن ساختاری شریانچه‌های درون کلیوی و کاهش ظرفیت اتساع عروق آوران کلیه می‌شوند. در بیماری مزمن کلیه، مکانیسم اتساع شریان‌های آوران کلیه، به منظور به حداکثر رساندن GFR در پاسخ به کاهش توده بافت کلیوی دارای عملکرد، در حد نهایی ظرفیت ممکن خود عمل می‌کند. داروها می‌توانند تغییرات جبرانی برانگیخته جهت حفظ GFR را تحت تأثیر قرار دهند. NSAIDها تولید پروستاگلاندین کلیوی را مهار نموده، در نتیجه مکانیسم اتساع عروق آوران کلیه را محدود می‌کنند. مهارکننده‌های ACE و بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARBs) انقباض عروق و ابران را محدود می‌سازند؛ این اثر به‌ویژه در بیماران مبتلا به تنگی دوطرفه شریان کلیه یا تنگی

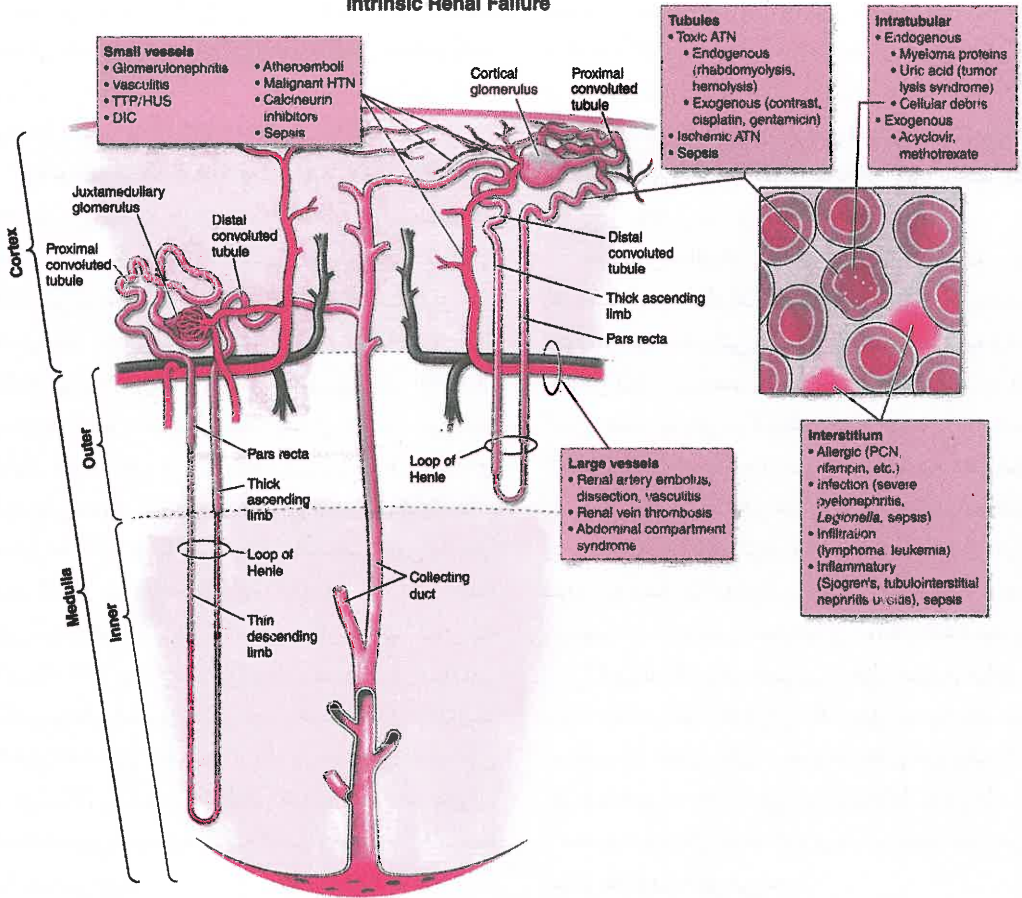
یک‌طرفه شریان کلیه (در مواردی که بیمار یک کلیه دارای عملکرد دارد) چشمگیر است، زیرا انقباض عروق و ابران کلیه در شرایط خون‌رسانی پایین کلیوی جهت حفظ GFR ضروری است. مصرف توأم داروهای التهابی غیراستروئیدی و مهارکننده‌های ACE یا ARB ها به‌طور ویژه با خطر بسیار بالایی از ایجاد از تَمی پره‌رنال همراه است.

بسیاری از افراد مبتلا به درجات پیشرفته سیروز خصوصیات همودینامیک منحصر به فردی بروز می‌دهند و با وجود افزایش حجم کلی در بدن، وضعیتی مشابه از تَمی پره‌رنال نشان می‌دهند. مقاومت عروق سیستمیک به دلیل اتساع عمده شریانی در گردش خون احشایی به شدت کاهش یافته است که در نهایت منجر به فعال‌سازی پاسخ‌های انقباض عروقی مشابه به آنچه در شرایط کمبود حجم دیده می‌شود، می‌گردد. AKI یک عارضه شایع در این شرایط به شمار می‌آید، و می‌تواند در اثر کمبود حجم و پریتونیت باکتریایی خودبخودی برانگیخته شود. یک پیش‌آگهی نامطلوب به خصوص در موارد سندرم هپاتورنال نوع ۱ دیده می‌شود، که در آن AKI بدون وجود یک علت زمینه‌ای (به عنوان مثال، شوک و داروهای نفروتوکسیک) و علیرغم تجویز مایعات و قطع دیورتیک‌ها پایدار می‌ماند. نوع ۲ سندرم هپاتورنال شدت کمتری دارد و به‌طور مشخص با آسیب مقاوم مشخص می‌شود.

AKI درون‌زاد

شایع‌ترین علل AKI درون‌زاد عبارت‌اند از سپسیس، ایسکمی، و نفروتوکسین‌های درون‌زاد و برون‌زاد (شکل ۳-۳۳۴). در بسیاری از موارد، از تَمی پره‌رنال پیش می‌رود و به آسیب لوله‌ای منجر می‌شود. هر چند این وضعیت به‌طور کلاسیک "نکروز حاد لوله‌ای" نام گرفته است اما بیشتر نمونه‌های بافتی انسانی به‌طور کل به‌خصوص در شرایط سپسیس و ایسکمی نکروز لوله‌ای وجود ندارند؛ در این شرایط، فرآیندهایی چون التهاب، آپوپتوز، و تغییر خون‌رسانی یک ناحیه می‌توانند عوامل مهم پاتوفیزیولوژیکی باشند. سایر علل AKI درون‌زاد شیوع کمتری دارند و می‌توان آنها را براساس منطقه اصلی درگیر در پارانشیم کلیه از لحاظ کالبدشاکتی به گلوبمرول، لوله‌ای - بینابینی، و عروق تقسیم نمود.

Intrinsic Renal Failure



شکل ۳-۳۳۴. علل اصلی آسیب حاد کلیوی درون‌زاد. ATN، نکروز حاد لوله‌ای؛ DIC، انعقاد داخل عروقی منتشر؛ HTN، فشارخون بالا؛ PCN، پنی سیلین؛ TTP/HUS، پورپورای ترومبوسیتوپنیک / سندرم همولیتیک اورمیک؛ TINU، یووئیت - نفريت لوله‌ای بینابینی.

سیلندره‌های سلولی در ادرار آشکار می‌شود، اما بررسی‌های پس از مرگ بر روی کلیه افراد مبتلا به سپسیس شدید پیشنهادکننده انواع دیگر آسیب در توفیق‌یولوژی AKI ناشی از سپسیس است که احتمالاً در ارتباط با التهاب، اختلال عملکرد میتوکندریایی، و ادم بینابینی می‌باشد.

اثرات همودینامیک سپسیس - که برخاسته از اتساع شریانی فراگیر، می‌باشد تا حدی به واسطه حضور سیتوکین‌هایی است که بیان قابل‌القاء NO سنتاز^۲ را در بستر عروق تنظیم افزایشی می‌کنند - می‌تواند به کاهش GFR منجر گردد. مکانیسم‌های عمل‌کننده می‌توانند شامل اتساع

فازهای حاد کلیه در هموراژی با سپسیس^۱

در ایالات متحده، بیشتر از ۷۰۰,۰۰۰ مورد سپسیس در سال رخ می‌دهد. AKI بیشتر از ۵۰٪ موارد سپسیس حاد را عارضه‌دار می‌کند، و به شدت خطر مرگ را افزایش می‌دهد. سپسیس همچنین یک علت بسیار مهم AKI در کشورهای در حال توسعه به شمار می‌آید. کاهش GFR در موارد سپسیس، می‌تواند حتی در غیاب افت آشکار فشارخون نیز به وقوع بپیوندد، اگرچه بسیاری از موارد AKI شدید به‌طور تیبیک در وضعیت کلاپس همودینامیک که نیاز به تجویز وازوپرسور دارد، رخ می‌دهند. هرچند وجود آسیب لوله‌ای به وضوح در موارد AKI ناشی از سپسیس دیده می‌شود و تظاهرات این آسیب به صورت بقایای لوله‌ای و وجود

1- sepsis-associated AKI

2- inducible NO synthase

افزایش تحویل مواد محلول به ناحیه ماکولا دنسا به دنبال آسیب لوله پروگزیمال، افزایش تون پایه عروقی و پاسخ‌دهی به داروهای منقبض‌کننده عروقی، و کاهش پاسخ‌دهی به گشادکننده‌های عروق است. سایر عوامل دخیل در GFR پایین شامل نشت رو به عقب مواد تراوش‌شده از خلال پوشش اپیتلیومی آسیب دیده و عریان و نیز انسداد مکانیکی لوله‌ها در اثر بقایای نکروتیک می‌باشد (شکل ۴-۳۳۴).

AKI متعاقب عمل جراحی^۱ AKI مرتبط با ایسکمی یک

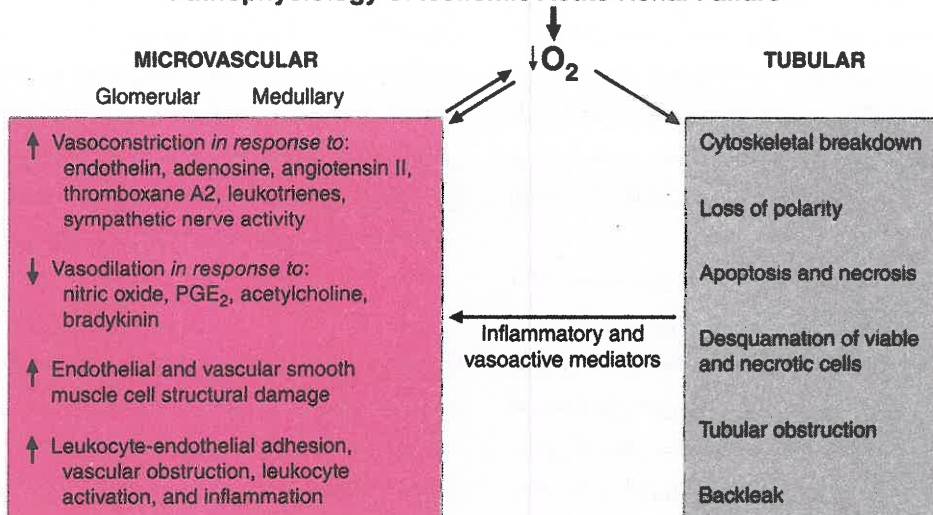
عارضه جدی در دوران بعد عمل جراحی به شمار می‌آید، به خصوص بعد از اعمال جراحی عمده که با خونریزی زیاد و افت فشارخون حین عمل همراه هستند. شایع‌ترین اعمال جراحی که منجر به AKI می‌شوند عبارت‌اند از اعمال جراحی قلب با بای‌پس^۲ قلبی ریوی (به‌ویژه در موارد اعمال جراحی توأم در پیچه و بای‌پس)، اعمال جراحی عروق همراه با بستن عرضی آنورت، و اعمال داخل صفاقی. AKI شدید نیازمند دیالیز در قریب به یک درصد موارد جراحی قلبی و عروقی دیده می‌شود. خطر AKI شدید در مورد اعمال جراحی بزرگ داخل صفاقی کمتر شناخته شده است، اما به نظر می‌رسد خطر قابل ملاحظه‌ای وجود داشته باشد. پاتوفیزیولوژی AKI به دنبال عمل جراحی قلب چند عاملی است. عوامل خطر عمده AKI در میان افرادی که تحت جراحی قلب قرار می‌گیرند، شایع هستند. استفاده از داروهای نفروتوکسیک شامل مواد حاجب یددار برای تصویربرداری قلبی قبل از عمل، ممکن است افزایش‌دهنده خطر AKI باشد. بای‌پس قلبی ریوی یک وضعیت منحصر به فرد همودینامیک است که با یک جریان غیرنبض‌دار و در معرض قرارگرفتن جریان خون در وضعیت گردش خارج از بدن همراه است. طولانی‌تر بودن مدت بای‌پس قلبی ریوی یک عامل خطر برای ابتلا به AKI به شمار می‌آید. علاوه بر آسیب ایسکمیک ناشی از کاهش جریان خون بافتی پایدار، بای‌پس قلبی ریوی ممکن است از طریق یک سری مکانیسم‌ها شامل فعال‌سازی لکوسیت‌ها در گردش خارج از بدن و ایجاد فرآیندهای التهابی، همولیز منجرشونده به نفروپاتی ناشی از پیگمان (قسمت زیر را ببینید)، و آسیب به آنورت و اتروآمبولی ناشی از آن سبب ایجاد AKI گردد. AKI

بیش از حد شریانچه‌های وابران، به خصوص در اوایل سیر سپسیس، یا انقباض عروق کلیوی ناشی از فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک، سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدسترون، وازوپرسین، و اندوتلین باشند. سپسیس می‌تواند سبب آسیب اندوتلیوم شود، که خود منجر به ترومبوز عروق کوچک، فعال‌سازی انواع اکسیژن‌های واکنش‌گر، چسبندگی لکوسیت‌ها و مهاجرت آنها شود، که در نهایت همگی این عوامل می‌توانند سبب آسیب سلول‌های لوله‌ای کلیه گردند.

AKI ناشی از ایسکمی

کلیه‌های سالم با وجود اینکه تنها ۰/۵٪ از توده بدن انسان را تشکیل می‌دهند ۲۰٪ برون‌ده قلبی را دریافت می‌کنند و حدود ۱۰٪ اکسیژن مصرفی در حال استراحت را به خود اختصاص می‌دهند. مدولای کلیه‌ها همچنین یکی از محل‌های دارای کمترین فشار اکسیژن در بدن انسان است. به‌ویژه مدولای خارجی به دلیل ساختار عروق خونی که مسؤول رساندن اکسیژن و مواد مغذی به لوله‌ها هستند، مستعد آسیب ایسکمیک است. افزایش برهم‌کنش اندوتلیال و لکوسیت در عروق کوچک به التهاب و کاهش جریان خون موضعی به قطعه بسیار فعال ۵٪ از جهت متابولیسم در نزدیک منجر می‌شود که برای ادامه حیات به متابولیسم اکسیداتیو وابسته است. ایسکمی به تنهایی به‌طور معمول در یک کلیه طبیعی جهت ایجاد AKI شدید کافی نیست، میزان خطر به نسبت پایین ایجاد AKI شدید پس از قطع کامل جریان خون کلیه در طی بستن آنورت بالای شریان کلیوی یا ایست قلبی، شاهدهی بر این موضوع است. از لحاظ بالینی، AKI همراه با ایسکمی در موارد زیر شایع‌تر است: هنگامی که ایسکمی در شرایطی اتفاق می‌افتد که بنا به دلایلی (چون سن بالا یا بیماری‌های مزمن کلیه) ذخیره کلیوی محدود است، یا به صورت همزمان با مشکلات دیگری چون سپسیس، داروهای وازواکتیو یا نفروتوکسیک، رابدومیولیز، یا موارد التهاب سیستمیک مرتبط با سوختگی‌ها و پانکراتیت، به وقوع بپیوندد. از تمی پره‌رنال و AKI مرتبط با ایسکمی نشان‌دهنده یک توالی از تظاهرات کاهش خون‌رسانی کلیه هستند. انقباض عروقی پایدار در ناحیه پیش‌گلوبولولی می‌تواند یک علت زمینه‌ای شایع کاهش GFR مشاهده شده در AKI باشد؛ عوامل درگیر در انقباض عروقی شامل فعال‌شدن فیدبک لوله‌ای - گلوبولولی ناشی از

Pathophysiology of Ischemic Acute Renal Failure



شکل ۴-۳۳۴. تعامل رویدادهای عروق کوچک و لوله‌ای که در پاتوفیزیولوژی آسیب ایسکمیک حاد کلیه مشارکت دارند.

AKI را تسريع نمايند. به علاوه در افرادی که به دليل تروما، سوختگی، و پانکراتیت حاد به دریافت زیاده از حد مایعات جهت احیاء نیاز می‌یابند، ممکن است سندرم کمپارتمان شکمی بروز کند که طی آن به‌طور واضحی فشارهای داخل شکمی افزایش خواهند داشت، و معمولاً به بیشتر از ۲۰ mmHg خواهند رسید که می‌تواند به بسته شدن وریدهای کلیوی و کاهش GFR منجر گردد.

بیماری‌های عروق کوچک منجرشونده به ایسکمی علل میکروواسکولار AKI شامل موارد میکروآنژیوپاتی ترمبوتیک [سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی، نفريت ناشی از پرتوتابی، نفرواسکلروز بدخیم، و پورپورای ترمبوتیک ترومبوسیتوپنیک/ سندرم همولیتیک اورمیک (TTP-HUS)]، اسکرودرمی، و بیماری‌ها آترومبولیک می‌باشند. بیماری‌های عروق بزرگ که با AKI همراهی دارند شامل دیسکسیون شریان کلیوی، ترمبوامبولی، ترمبوز، و بسته شدن ورید کلیوی یا ترمبوز است.

ناشی از بیماری‌های آترومبولیک، که همچنین ممکن است به‌طور خودبخود یا متعاقب کاتتریزاسیون آنژورت از طریق پوست به وقوع بپیوندد، ناشی از آمبولی کریستال‌های کلسترولی و مسدودشدن کامل یا نسبی شریان‌های متعدد کوچک در داخل کلیه‌ها است. واکنش به یک جسم خارجی در طول زمان، می‌تواند منجر به تکثیر انتمی‌ای رگ، تشکیل سلول‌های غول‌آسا، و تنگی بیشتر مجرای داخلی رگ شود که به‌طور کل منجر به یک کاهش تحت حاد (در طول چند هفته به جای چند روز) در عملکرد کلیه‌ها می‌گردد.

سوختگی‌ها و پانکراتیت حاد دفع بیش از حد مایعات به درون فضاهاى خارج عروقی بدن به‌وفور همراه با سوختگی‌های شدید و پانکراتیت حاد دیده می‌شود. AKI یک عارضه شوم سوختگی‌ها به شمار می‌آید، که در ۲۵٪ افراد دچار درگیری بیش از ۱۰٪ سطح کل بدن، دیده می‌شود. در سوختگی‌ها و پانکراتیت حاد علاوه بر کاهش حجم شدید که منجر به کاهش برون‌ده قلبی و افزایش پاسخ‌دهی عصبی - هورمونی می‌گردد، خارج شدن پاسخ التهابی از تنظیم و خطر افزایش وقوع سپسیس و آسیب حاد ریوی نیز دیده می‌شوند، که تمام این عوامل ممکن است وقوع و پیشرفت

AKI مرتبط با نفروتوکسین^۱

نظر می‌رسد حاصل ترکیبی از عوامل مختلف، شامل (۱) هیپوکسی در لایه خارجی مدولای کلیه به دلیل اختلال در جریان خون عروق کوچک کلیه و انسداد عروق کوچک؛ (۲) آسیب سیتوتوکسیک به لوله‌ها به صورت مستقیم یا از طریق تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، به‌ویژه به دلیل غلظت افزایش یافته قابل توجه دارو در داخل لوله‌ها و (۳) انسداد گذرای لوله با مواد حاجب رسوب یافته می‌باشد. سایر مواد تشخیصی که به عنوان علت AKI شناخته شده‌اند عبارت‌اند از دوزهای بالای گادولینیوم که جهت MRI به کار می‌رود و همچنین محلول‌های خوراکی فسفات سدیم که به عنوان تسهیل‌کننده حرکات روده به کار می‌روند.

آنتی‌بیوتیک‌ها چندین داروی ضد میکروبی به‌طور شایعی با AKI همراهند. آمینوگلیکوزیدها و آمفوتریسین B هر دو سبب نکروز لوله‌ای می‌شوند. AKI غیرالیگوریک (یعنی بدون کاهش واضح در حجم ادرار) با ۳۰-۱۰٪ دوره‌های مصرف آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی همراهی دارد، حتی در شرایطی که سطوح پلاسمایی دارو در محدوده درمانی باشد. آمینوگلیکوزیدها آزادانه از خلال گلومرول‌ها پالایش می‌شوند و درون قشر کلیوی تجمع می‌یابند، جایی که غلظت آنها می‌تواند بسیار از غلظت پلاسمایی آنها بیشتر باشد. AKI به‌طور تبیین ۷-۵ روز بعد از درمان تظاهر می‌یابد و می‌تواند حتی بعد از قطع دارو نیز تظاهر کند. هیپومنیزیمی یک یافته شایع است.

آمفوتریسین B به دلیل افزایش بازخورد لوله‌ای گلومرولی و نیز اثر سمیت مستقیم بر لوله‌ها که به واسطه گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر ایجاد می‌شود، باعث انقباض عروق کلیوی می‌شود. سمیت کلیوی ناشی از آمفوتریسین B وابسته به دوز دارو و طول مدت درمان است. این دارو به کلسترول غشای لوله‌ای متصل می‌شود و سبب ایجاد منافذی می‌گردد. ویژگی‌های بالینی سمیت کلیوی آمفوتریسین B شامل پرادراری، هیپومنیزیمی، هیپوکسمی، و اسیدوز متابولیک بدون شکاف آنیونی است.

وانکومايسين ممکن است با AKI همراه باشد، به‌خصوص در مواردی که سطح خونی دارو^۲ بالا است، اما

کلیه‌ها بسیار مستعد آسیب ناشی از نفروتوکسین‌ها هستند که به دلیل خون‌رسانی بسیار وسیع آنها و دریافت غلظت‌های بالایی از مواد در گردش در طول نفرون که بازجذب آب در آن صورت می‌گیرد و نیز فضای بین بافتی مدولا است؛ این مسئله منجر به قرارگرفتن سلول‌های لوله‌ای، بافت بینابینی، و اندوتلیال در معرض غلظت بالایی از سموم می‌گردد. آسیب نفروتوکسیک در پاسخ تعدادی از ترکیبات دارویی با ساختارهای متفاوت، مواد درون‌زاد، و قرارگرفتن در معرض سموم محیطی ایجاد می‌شود. تمام اجزاء کلیه نسبت به آسیب ناشی از سموم مستعدند، که این اجزاء شامل لوله‌ها، بافت بینابینی، ساختار عروقی، و سیستم جمع‌کننده می‌باشند. مشابه آنچه در مورد سایر اشکال AKI وجود دارد، عوامل خطر آسیب ناشی از نفروتوکسین‌ها^۲ شامل سن بالا، بیماری مزمن کلیه (CKD)، و از تمی پرerenال هستند. هیپوآلبومینمی ممکن است خطر بعضی از اشکال AKI ناشی از نفروتوکسین‌ها را افزایش دهد زیرا در این موارد غلظت جزء آزاد دارو در گردش خون افزایش می‌یابد.

مواد حاجب مواد حاجب یددار که برای تصویربرداری قلبی عروقی و CT اسکن به کار می‌روند از عوامل ایجادکننده AKI هستند. خطر AKI با "نفروپاتی ناشی از ماده حاجب"، در افرادی که عملکرد کلیه طبیعی دارند قابل چشم‌پوشی است اما در صورت وجود CKD، به‌ویژه در موارد نفروپاتی دیابتی این خطر به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد. شایع‌ترین سیر بالینی نفروپاتی ماده حاجب به‌صورت افزایش کراتینین سرم است که ۴۸-۲۴ ساعت بعد از قرارگیری در معرض ماده حاجب آغاز می‌شود، ظرف مدت ۵-۳ روز به حداکثر میزان خود می‌رسد، و طی یک هفته بهبود می‌یابد. موارد شدیدتر AKI که نیاز به دیالیز داشته باشند، شیوع کمی دارند مگر اینکه این عارضه در زمینه یک CKD که از قبل وجود داشته رخ دهد که در اغلب موارد با عواملی چون نارسایی احتقانی قلب یا سایر علل ایجادکننده AKI مرتبط با ایسکمی که به‌طور هم‌زمان وجود دارند، همراهی دارند. بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل و بیماری کلیه به‌ویژه مستعد این مشکل هستند. کسر دفعی پایین سدیم و ته‌نشست ادراری نسبتاً خوش‌خیم بدون مشخصه‌های نکروز لوله‌ای (قسمت زیر را ببینید) یافته‌های شایعی هستند. نفروپاتی ماده حاجب به

1- Nephrotoxin-associated AKI

2- Nephrotoxicity

3- Trough level

گروه تبادل جزوات پزشکی

آلودگی گیاهان دارویی یا محصولات کشاورزی به این ماده است. فهرست سموم محیطی به نظر می‌رسد در حال افزایش باشد و موجب شناخت بهتر مواردی از بیماری می‌گردد که قبلاً تحت عنوان بیماری مزمن لوله‌ای - بینابینی "ایدیوپاتیک" طبقه‌بندی می‌شدند، که یک تشخیص شایع هم در کشورهای پیشرفته و هم در کشورهای در حال توسعه به شمار می‌آید.

سموم درون‌زاد AKI ممکن است توسط تعدادی از ترکیبات درون‌زاد ایجاد شود که شامل میوگلوبین، هموگلوبین، اسید اوریک، و زنجیره‌های سبک میلوم می‌باشند. میوگلوبین از سلول‌های آسیب دیده عضلانی و هموگلوبین در جریان همولیز وسیع آزاد و به نفروپاتی پیگمانته منجر می‌شوند. رابدومیولیز می‌تواند حاصل آسیب‌های له‌کننده عضلانی، ایسکمی عضلانی در جریان اعمال جراحی ارتوپدی یا جراحی عروق، فشار روی عضله در جریان بی‌حرکتی یا کوما، فعالیت تشنجی طول‌کشیده، ورزش‌های شدید، گرم‌زدگی یا هیپرترمی بدخیم، عفونت‌ها، اختلالات متابولیک (مثل هیپوفسفاتی، هیپوتیروئیدیسم شدید)، و میوپاتی‌ها (ناشی از دارو، متابولیک، یا التهابی) باشد. عوامل آسیب‌شناختی جهت AKI عبارت‌اند از: انقباض عروقی داخل کلیوی، سمیت مستقیم لوله نزدیک، و انسداد مکانیکی مجرای داخلی قسمت دور تر نفرون، وقتی میوگلوبین یا هموگلوبین با پروتئین تام هورسفال رسوب می‌کنند، (اورومدولین^۱، شایع‌ترین پروتئین موجود در ادرار است که توسط شاخه ضخیم صعودی قوس هنله تولید می‌شود) فرآیندی که در ادرار اسیدی سریع‌تر به وقوع می‌پیوندد. سندرم لیز تومور ممکن است به دنبال شروع درمان سیتوتوکسیک در بیماران مبتلا به لنفوم درجه بالا و لوسمی لنفوبلاستیک حاد اتفاق افتد؛ آزادسازی وسیع اسید اوریک (اغلب با سطوح سرمی بیشتر از ۱۵mg/dL) سبب رسوب اسیداوریک در لوله‌های کلیه و AKI می‌شود (فصل ۳۳۱). سایر ویژگی‌های سندرم لیز تومور شامل هیپرکالمی و هیپرفسفاتی هستند. سندرم لیز تومور همچنین می‌تواند گاهی به‌طور خودبخود یا بعد از درمان تومورهای توپر یا میلوم مولتیپل رخ دهد. زنجیره‌های

به‌طور معمول ارتباط سببی میان AKI (و مصرف وانکومايسين) تأیید نشده است. آسیکلوویر می‌تواند در لوله‌ها رسوب کند و سبب ایجاد AKI با مکانیسم انسداد لوله‌ای گردد، به‌ویژه در صورت تجویز دوز بالا و یک جای وریدی (500 mg/m^2) یا در مواقعی که کاهش حجم وجود دارد. فوسکارنت، پنتامیدین، تنوفویر، و سیدوفوویر نیز معمولاً با AKI ناشی از سمیت لوله‌ای همراه هستند. AKI ثانویه به نفريت حاد بینابینی می‌تواند در اثر مصرف تعدادی از آنتی‌بیوتیک‌ها ایجاد گردد، که عبارت‌اند از پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، کینولون‌ها، سولفونامیدها و ریفامپین.

داروهای شیمی‌درمانی سیس‌پلاتین و کاربوپلاتین توسط سلول‌های لوله نزدیک تجمع می‌یابند و سبب نکروز و آپوپتوز می‌گردند. رژیم‌های شدید مایع درمانی میزان بروز مسمومیت کلیوی سیس‌پلاتین را کاهش داده‌اند، اما همچنان به عنوان یک مسمومیت محدودکننده دوز، مطرح است. ایفوسفامید ممکن است سبب ایجاد سیستیت خونریزی‌دهنده و سمیت لوله‌ای شود، که به صورت اسیدوز کلیوی لوله‌ای نوع II (سندرم فانکونی) پرادراری، هیپوکالمی، و یک کاهش متوسط در GFR، تظاهر می‌یابد. مواد ضد آنژیوزنز مثل bevacizumab می‌توانند سبب پروتئینوری و فشارخون بالا شوند که از طریق آسیب به سیستم عروق کوچک گلومرولی (میکروآنژیوپاتی ترمبوتیک) اعمال می‌شود. سایر داروهای ضد تئوپلاسم مثل میتومايسين C و جمستابین ممکن است با مکانیسم میکروآنژیوپاتی ترمبوتیک سبب ایجاد AKI شوند.

خوردن سموم اتیلن گلیکول موجود در ضد یخ ماشین، به اسید اگزالیک، گلیکول آلدئید، و گلی‌اگزالات متابولیزه می‌گردد که از طریق آسیب مستقیم لوله‌ای سبب AKI می‌گردند. دی‌اتیلن گلیکول یک ماده صنعتی است که به دلیل افزودن آن به فرآورده‌های دارویی تقلبی عامل همه‌گیری‌های شدید AKI در سراسر جهان بوده است. متابولیت این ماده به نام ۲- هیدروکسی اتوکسی استیک اسید (HEAA)^۱ به نظر مسؤول آسیب لوله‌ای است. آلودگی مواد غذایی با ملامین منجر به سنگ کلیه و AKI می‌گردد که می‌تواند ناشی از انسداد داخل لوله‌ای یا احتمالاً از طریق سمیت مستقیم لوله‌ای باشد. اسید آریستولوشیک^۲ به عنوان مسبب "نفروپاتی داروهای گیاهی چینی" و "نفروپاتی بالکان" شناخته شده است که به دلیل

1- hydroxyethoxyacetic acid

2- Aristolochic acid

3- uromodulin

کلیه سمت مقابل، می تواند به AKI منجر شود. انسداد گردن مثانه یکی از علل شایع AKI پساکلیوی است و می تواند نتیجه بیماری های پروستات (هیپر تروفی خوش خیم پروستات یا سرطان پروستات)، مثانه نوروزیک، یا درمان با داروهای آنتی کالیزیک باشد. انسداد سوند فولی در صورتی که تشخیص داده نشود و برطرف نگردد ممکن است سبب AKI پساکلیوی شود. سایر علل انسداد مجاری تحتانی شامل لخته های خون، سنگ، و تنگی های پیشابراهی هستند. انسداد حالب می تواند ناشی از انسداد داخل مجرای (مثل سنگ ها، لخته های خون، پایپلای کنده شده کلیه)، و ارتشاح دیواره حالب (موارد بدخیمی)، یا فشارهای خارجی (مثل، فیبروز خلف صفاق، بدخیمی، آبسه ها، یا آسیب های جراحی غیر عمدی) باشد. پاتوفیزیولوژی AKI پساکلیوی در واقع شامل تغییرات همودینامیکی است که در اثر افزایش ناگهانی در فشار داخل لوله ای شروع می شوند. یک دوره ابتدایی پرخونی که در نتیجه اتساع شریانچه های آوران اتفاق می افتد با انقباض عروقی داخل کلیوی ناشی از تولید آنژیوتانسین II، ترمبوکسان 2 ، و وازوپرسین دنبال می شود، و کاهش تولید NO رخ می دهد. کاهش GFR به دلیل خون رسانی پایین به گلوبمرول ها، و احتمالاً، تغییراتی در ضریب اولترافیلتراسیون گلوبمرولی رخ می دهد.

ارزیابی تشخیصی (جدول ۱-۳۳۴)

تشخیص AKI معمولاً براساس افزایش غلظت سرمی کراتینین گذاشته می شود. AKI در حال حاضر بنا به تعریف عبارت است از افزایش حداقل 0.3 mg/dL در عرض ۴۸ ساعت در کراتینین یا دست کم افزایش بیشتر از ۵۰٪ در مقادیر پایه طی یک هفته یا کاهش برون ده ادراری به کمتر از 0.5 mL/kg در ساعت به مدت بیش از ۶ ساعت. نکته مهم دانستن این مطلب است که براساس این تعریف، بعضی از بیماران مبتلا به AKI آسیب گلوبمرولی یا لوله ای نخواهند داشت (به عنوان مثال، از تمی پره رنال). تمایز بین AKI و CKD جهت تشخیص و درمان مناسب از اهمیت برخوردار است. در مواردی که مقدار پایه غلظت کراتینین سرم در دسترس باشد، افتراق آسان و سراسر است، اما در بسیاری از موارد که مقادیر پایه در دست نیست، تشخیص مشکل تر خواهد بود. در این موارد، کلیدهای مطرح کننده CKD می توانند از مطالعات رادیولوژیک (به عنوان مثال، مشاهده

سبک میلوم همچنین می توانند با مکانیسم سمیت مستقیم لوله ای و به واسطه اتصال به پروتئین تام هورسفال و تشکیل سیلندره های داخل لوله ای مسدودکننده سبب ایجاد AKI گردند. هیپرکلسمی که می تواند در میلوم مولتیپل رخ دهد نیز ممکن است با مکانیسم انقباض شدید عروق و کاهش حجم منجر به AKI گردد.

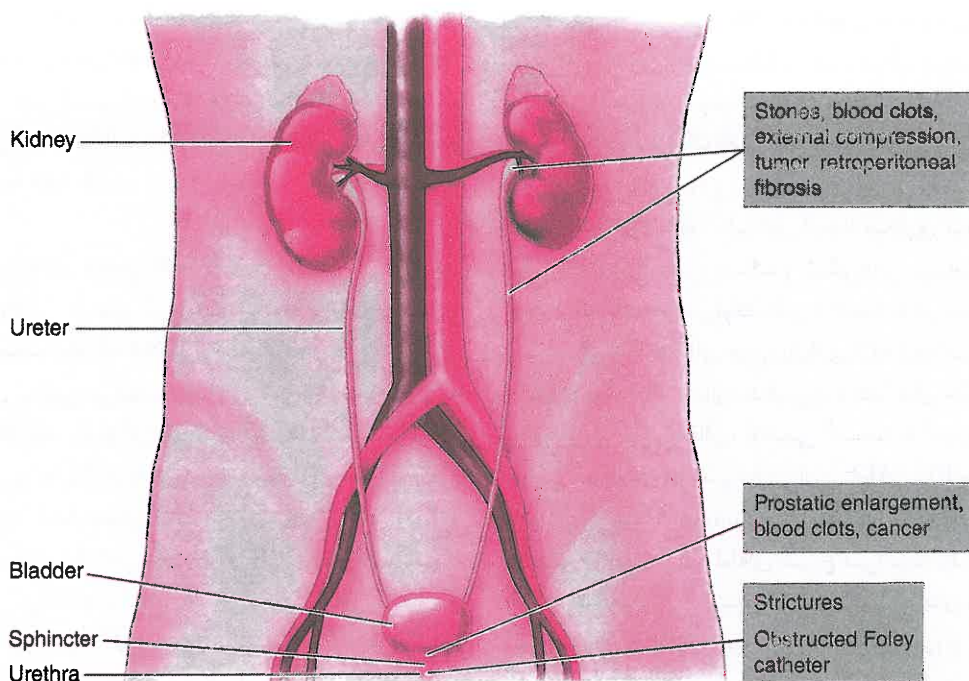
بیماری لوله ای بینابینی آلژیک حاد و سایر علل AKI

درون زاد همان طور که بسیاری از علل سمی و ایسکمیک AKI که قبلاً شرح داده شده اند منجر به بیماری لوله ای بینابینی می شوند، بسیاری از داروها نیز وجود دارند که با ایجاد یک پاسخ آلژیک همراه هستند که با ارتشاح التهابی و اغلب آنوزینوفیلی در خون محیطی و ادرار مشخص می شوند. AKI ممکن است به وسیله عفونت های شدید و بیماری های ارتشاحی ایجاد گردد. بیماری های گلوبمرولی یا عروقی می توانند با کاهش جریان در گردش خون کلیوی به AKI منجر شوند. گلوبمرولونفریت و واسکولیت از علل ناشایع AKI به شمار می آیند و مهم آن است که این بیماری ها به موقع تشخیص داده شوند چون نیاز به درمان به موقع با داروهای سرکوب کننده ایمنی یا درمان با تعویض پلاسما دارند.

آسیب حاد کلیوی پساکلیوی

(رجوع شود به فصل ۳۴۳) AKI پساکلیوی در مواقعی ایجاد می شود که جریان طبیعی یک طرفه ادرار به طور حاد به صورت کامل یا نسبی مسدود می شود و به افزایش فشار هیدروستاتیک رو به عقب منجر می شود که با پالایش گلوبمرولی تداخل پیدا می کند. انسداد جریان ادرار ممکن است به وسیله تخریب ساختاری یا عملکردی در هر نقطه ای از (مسیر ادراری) از لگنچه کلیه تا نوک پیشابراه ایجاد شود (شکل ۵-۳۳۴). طبیعی بودن میزان جریان ادرار وجود انسداد نسبی در مسیر ادرار را رد نمی کند، زیرا در حالت طبیعی قدرت GFR دو برابر سرعت جریان ادرار است. جهت ایجاد AKI در افراد سالم، انسداد باید هر دو کلیه را تحت تأثیر قرار دهد بجز در مواردی که فقط یک کلیه دارای عملکرد وجود داشته باشد، که در این موارد انسداد یک طرفه می تواند سبب ایجاد AKI شود. انسداد یک طرفه در حضور CKD قابل توجه زمینه ای یا در موارد نادر در اثر اسپاسم عروقی رفلکسی در

Postrenal



شکل ۵-۳۳۴. مناطق کالبدشناختی و علل انسداد منجر به آسیب حاد پساکلیوی کلیه.

AKI باریک تر می‌سازد. از تمی پره‌رنال باید در شرایطی چون استفراغ، اسهال، گلیکوزوری منجرشونده به پرادراری، و شرح حال مصرف چند دارو شامل دیورتیک‌ها، NSAIDها، مهارکننده‌های ACE و ARBها مدنظر قرار گیرد. نشانه‌های بالینی مانند کاهش فشارخون وضعیتی، افزایش ضربان قلب، کاهش فشار ورید جوگولار، کاهش ارتجاع پذیری پوست، و خشکی مخاطات اغلب در از تمی پره‌رنال وجود دارند. شرح حال بیماری پروستات، سنگ کلیه، یا بدخیمی لگن یا پارائورت می‌تواند مطرح‌کننده امکان AKI پساکلیوی^۱ باشد. وجود یا عدم وجود علایم در فاصله کوتاهی بعد از انسداد دستگاه ادراری به محل انسداد بستگی دارد. درد کولیکی پهلوی با انتشار به کشاله ران مطرح‌کننده انسداد حاد حالب است. شب‌ادراری، تکرر ادرار یا تأخیر در خروج ادرار می‌تواند در بیماری‌های پروستات دیده شود. احساس پری در شکم و درد فوق‌عانه^۲ می‌تواند به همراه

کلیه‌های چروکیده کوچک، با کاهش ضخامت قشر در سونوگرافی کلیه، یا براساس شواهد استئودیسٹروپی کلیه) به دست آیند، و یا بررسی‌های آزمایشگاهی مثل وجود کم‌خونی نوروموسیتیک در غیاب از دست دادن خون یا هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه همراه با هیپر فسفاتمی و هیپوکالمی، با CKD مطابقت داشته باشند. به هر حال، هیچ آزمایشی (آزمایشاتی)، قادر به رد AKI اضافه‌شده بر CKD نیست، زیرا AKI عارضه‌ای است که به‌طور شایع در بیماران مبتلا به CKD دیده می‌شود و تمایز این دو را بیشتر دچار مشکل می‌کند. آزمایشات خونی متوالی نشان‌دهنده افزایش مداوم و پایدار در مقادیر سرمی کراتنین یک یافته واضح به نفع AKI است. به محض تشخیص قطعی AKI، عامل به وجودآورنده آن باید تعیین شود.

شرح حال و معاینه فیزیکی

ساختار بالینی، اخذ شرح حال دقیق، و معاینه فیزیکی اغلب پهنای تشخیص‌های افتراقی مطرح شده را به عنوان علت

جدول ۱-۳۳۴		علل اصلی، ویژگی‌های بالینی، و مطالعات تشخیصی برای آسیب حاد کلیوی پره‌رنال و داخل کلیوی	
سبب‌شناسی	ویژگی‌های بالینی	یافته‌های آزمایشگاهی	توضیحات
از نمی پره‌رنال	شرح حال دریافت ناچیز مایعات یا هدر رفتن مایعات بدن (خونریزی، اسهال، استفراغ، مجزأ ماندن مایع در فضای خارج عروقی)؛ ARB-ACE-I-NSAID؛ نارسایی قلب؛ شواهد کمبود حجم (افزایش ضربان قلب، کاهش فشار مطلق یا وضعیتی، فشار ورید جوگولار پایین، غشاهای مخاطی خشک)، کاهش حجم مؤثر در گردش (سیروز، نارسایی قلب)	نسبت $BUN / Cr < ۲۰$ ، $FeNa < ۱\%$ ، سیلندرهای هیالین در ته‌نشست ادراری، SG ادرار < ۱۰۱۸ ، اسمولالیته ادرار $< ۵۰۰ mOsm/kg$	FeNa پایین، SG و اسمولالیته بالا ممکن است در موارد وجود CKD و مصرف دیورتیک دیده نشوند؛ افزایش BUN که متناسب با Cr نیست ممکن است به‌طور جایگزین نشان‌دهنده خونریزی دستگاه گوارش فوقانی یا افزایش کاتابولیسم باشد. پاسخ به اصلاح وضعیت همودینامیک بسیار تشخیصی است.
AKI در همراهی با سپسیس	سپسیس، سندرم سپسیس، یا شوک سپتیک. اکت مشخص فشارخون همیشه در انواع خفیف تا متوسط AKI دیده نمی‌شود.	کشت مثبت از یک مایع در بدن که در حالت طبیعی استریل است؛ ته‌نشست ادرار اغلب حاوی سیلندرهای گرانوله است، سیلندرهای سلولی ایی تلیالی لوله‌ای.	FeNa ممکن است پایین باشد ($> ۱\%$) خصوصاً در مراحل اولیه بیماری، اما معمولاً $< ۱\%$ است و اسمولالیته $> ۵۰۰ mOsm/kg$ است.
AKI در همراهی با ایسکمی	کاهش فشار سیستمیک، اغلب به سپسیس و/یا دلایل محدودکننده ظرفیت کلیوی مثل سن بالا و CKD اضافه می‌شود.	ته‌نشست ادرار اغلب شامل سیلندرهای گرانوله، سیلندرهای سلولی ایی تلیالی لوله‌ای است، FeNa به‌طور تیپیک $< ۱\%$ است.	
AKI ناشی از سموم کلیوی: درون‌زاد			
رابدومیولیز	آسیب‌های له‌کننده ناشی از تصادفات، تشنج، بی‌حرکتی	میوگلوبین افزایش یافته، کراتینین‌کناز؛ هم مثبت در آزمایش ادرار همراه با تعداد ناچیزی گلبول قرمز	FeNa ممکن است پایین باشد ($> ۱\%$)
همولیز	انتقال خون اخیر با واکنش‌های ناشی از انتقال خون	کمم خونی، LDH بالا، هاپتوگلوبین پایین	FeNa ممکن است کم ($> ۱\%$) باشد؛ ارزیابی جهت واکنش‌های ناشی از تزریق خون
لیزر تومور	شیمی‌درمانی اخیر	هیپرفسفاتمی، هیپوکالمی، هیپرپورسمی	
میلوم مولتیپل	سن > ۶۰ سال، علائم سرشتی، درد استخوان	افزایش نیزه‌ای تک‌دمانی در الکتروفورز ادرار یا سرم؛ شکاف آنیونی پایین، کم‌خونی	نمونه‌برداری مغز استخوان یا کلیه می‌تواند تشخیصی باشد.
AKI ناشی از سموم کلیوی: برون‌زاد			
نفروپاتی ماده حاجب	قرار گرفتن در معرض ماده حاجب	دوره مشخص بیماری به صورت افزایش کراتینین سرم در مدت ۱-۲ روز، حداکثر افزایش در ظرف ۳-۵ روز، بهبود در مدت ۷ روز	FeNa ممکن است پایین باشد ($> ۱\%$)
آسیب لوله‌ای	آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، سسپیس‌پلاتین، تنوفویر، zoledronate اتیلن گلیکول، اسیدآرستولوسیک، و ملامین (چند مورد)	ته‌نشست ادرار اغلب حاوی سیلندرهای گرانوله، سیلندر سلول اپیتلیال لوله‌ای است، FeNa مشخصاً $< ۱\%$ است.	می‌تواند اولیگوریک یا غیراولیگوریک باشد

علل اصلی، ویژگی‌های بالینی، و مطالعات تشخیصی برای آسیب حاد کلیوی پره‌رنال و داخل کلیوی

ادامه جدول

۳۳۴-۱

سبب‌شناسی	ویژگی‌های بالینی	یافته‌های آزمایشگاهی	توضیحات
نفریت بینایی	مصرف اخیر دارو؛ ممکن است با تب، بهورات، درد مفاصل همراه باشد	اثوزینوفیلی، بیوری استریل؛ اغلب غیرالیگوریک	اثوزینوفیل‌های ادراری کیفیت تشخیصی محدودی دارند؛ نشانه‌های سیستمیک واکنش‌های دارویی اغلب وجود ندارند؛ بیوپسی کلیه ممکن است کمک کننده باشد.
سایر علل AKI داخل کلیوی			
گلوMERولوNفریت / واسکولیت	ویژگی‌های بالینی متغیر دارند (فصل ۳۳۸) شامل بهورات جلدی، درد مفاصل، سینوزیت (بیماری AGBM)، خونریزی ریه (AGBM، ANCA، لوپوس) عفونت اخیر پوستی یا فارتزیت (بسالستریتوکوک)	ANCA، ANCA، آنتی‌بادی AGBM، سرولوژی‌های هپانیت، کرایوگلوبولین، کشت خون، سطح کمپلمان کاهش یافته، تیتر ASO (غیرطبیعی) بودن این آزمایش‌ها به سبب‌شناسی بیماری مرتبط است	بیوپسی کلیه ممکن است ضروری باشد.
نفریت بینایی	علل غیردارویی شامل سندرم نفریت بینایی لوله‌ای - یوویت (TINU)، عفونت لژیونلا	اثوزینوفیلی، بیوری استریل؛ اغلب غیرالیگوریک	اثوزینوفیل‌های ادراری کیفیت تشخیصی محدودی دارند؛ ممکن است بیوپسی کلیه ضرورت داشته باشد.
TTP/HUS	اختلالات عصبی و / یا AKI؛ بیماری اسهالی اخیر؛ استفاده از مهارکننده‌های کلسینورین؛ بارداری یا دوران پس از زایمان؛ خودبه‌خود	شیستوسیت‌ها در اسمیر خون محیطی، LDH افزایش یافته، آنمی، ترمبوسیتوپنی	در "HUS تبیک" AKI با یک بیش‌درآمد اسهالی همراه است، اغلب ناشی از آزاد شدن شیکانوکسین از اشربشیاکلی یا سایر باکتری‌ها است؛ "HUS آنیبیک" ناشی از عدم تنظیم ارنی یا اکتسابی کمپلمان است. "TTP-HUS" به موارد تک‌گیر بیماری در بزرگسالان گفته می‌شود. تشخیص می‌تواند شامل غربالگری فعالیت ADAMTS13، اشربشیاکلی تولیدکننده شیکانوکسین، ارزیابی ژنتیکی پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان، و بیوپسی کلیه باشد.
بیماری‌های آتروآمبولیک	دستکاری اخیر آئورت یا سایر عروق بزرگ؛ ممکن است به‌طور خودبخود یا بعد از درمان با آنتی‌کواگولان اتفاق افتد؛ پلاک‌های شکیه، پیور برای قابل لمس، لویدور تیکولاریس، خونریزی دستگاه گوارش	کمبود کمپلمان در خون، اثوزینوفیلوری (متغیر)، مقادیر متغیر پروتئینوری	بیوپسی پوست یا کلیه می‌تواند تشخیصی باشد
AKI پساکلیوی	شرح حال سنگ کلیه، بیماری پروستات، انسداد کاتتر مثانه، نتوبلاسم خلف صفافی یا لگن	یافته اختصاصی وجود ندارد بجز مواردی که در AKI وجود دارد؛ ممکن است بیوری یا هماجوری داشته باشند	تصویربرداری با CT اسکن یا سونوگرافی

بزرگی قابل توجه مثانه مشاهده شود. تشخیص قطعی انسداد مستلزم بررسی‌های رادیولوژیک می‌باشد.

مرور دقیق کلیه داروهای دریافتی در ارزیابی فرد مبتلا به AKI الزامی است. داروهای دریافتی نه تنها می‌توانند در بسیاری موارد علت AKI باشند، بلکه تنظیم دوز تجویز شده آنها براساس GFR تخمینی لازم است. واکنش‌های ایدیوسنکراتیک به گستره وسیعی از داروها می‌توانند به نفريت بینابینی آلرژیک منجر شوند، که ممکن است با تب، درد مفاصل، و بثورات قرمز خارش دار همراه باشد. به هر حال عدم وجود ویژگی‌های سیستمیک ازدیاد حساسیت تشخیص نفريت بینابینی را رد نمی‌کند.

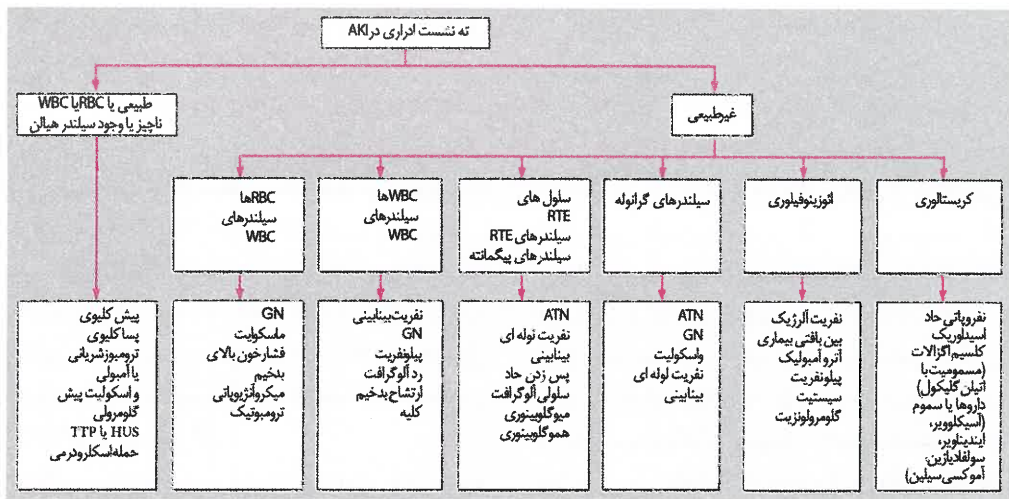
وجود پوریورای قابل لمس، خونریزی ریوی، یا سینوزیت به همراه AKI امکان وجود واسکولیت سیستمیک همراه با گلومرولونفريت را مطرح می‌کند. بیماری آتروآمبولیک می‌تواند بالودور تیکولاری و سایر نشانه‌های آمبولی اندام‌ها همراه باشد. وجود یک شکم سفت احتمال سندرم کمپارتمان حاد شکمی را مطرح می‌کند. که نیازمند اندازه‌گیری فشار مثانه است. نشانه‌های ایسکمی اندام می‌توانند کلید تشخیص رابدومیولیز باشند.

یافته‌های ادراری

آنوری کامل در مراحل اولیه AKI ناشایع است بجز در موارد زیر: انسداد کامل دستگاه ادراری، انسداد شریان کلیوی، شوک سپتیک شدید، ایسکمی شدید (اغلب همراه با نکروز قشری)، گلومرولونفريت پروليفراتیو شدید یا واسکولیت. کاهش برون‌ده ادراری (الیگوری)، که به صورت ادرار کمتر از ۴۰۰ mL/۲۴h تعریف می‌شود) معمولاً بیانگر AKI شدیدتر (یعنی AKI با GFR پایین‌تر) نسبت به مواقعی است که برون‌ده ادراری حفظ شده است. الیگوری با پیامدهای بالینی بدتری همراه است. حفظ برون‌ده ادراری می‌تواند در دیابت بی‌مزه کلیوی دیده شود که بیش از سایر علل مشخصه انسداد دستگاه ادراری طول کشیده، بیماری لوله‌ای - بینابینی، یا نفرو توكسیسیته با سیس پلاتین یا آمینوگلیکوزیدها است. ادرار قرمز یا قهوه‌ای می‌تواند همراه با هماجوری بارز یا بدون آن دیده شود؛ اگر رنگ قرمز در قسمت بالای رسوب بعد از سانتریفوژ پایدار بماند، باید به نفروپاتی ناشی از رابدومیولیز یا همولیز شک کرد.

آزمایش تجزیه ادرار و بررسی ته‌نشست ادرار ابزارهای ارزشمندی هستند، اما به دلیل حساسیت و ویژگی محدودی که دارند نیازمند وجود ارتباط و همراهی علائم بالینی هستند (شکل ۶-۳۳۴) (فصل ۶۲۰). در غیاب پروتئینوری از قبل موجود ناشی از CKD، AKI ناشی از ایسکمی یا نفرو توكسین‌ها به پروتئینوری خفیف منجر می‌شود (کمتر از ۱g/d). پروتئینوری بیشتر در جریان AKI مطرح‌کننده آسیب به سد اولترافیلتراسیون گلومرولی و یا دفع زنجیره‌های سبک میلوم است؛ مورد اخیر با بررسی معمول نواری ادراری (که آلومین را اندازه می‌گیرد) قابل بررسی نیست و مستلزم آزمایش اسید سولفوسالسیلیک یا ایمونوالکتروفورز است. آتروآمبولی می‌تواند درجات متغیری از پروتئینوری ایجاد کند. پروتئینوری بسیار شدید (در "محدوده نفروتیک" $< ۳/۵g/d$) ممکن است گاهی در جریان گلومرولونفريت، واسکولیت، یا نفريت بینابینی (خصوصاً ناشی از NSAID) دیده شود. AKI همچنین می‌تواند مواردی از بیماری تغییرات ناچیز^۱ را که یک علت سندرم نفروتیک به شمار می‌آید عارضه‌دار کند (فصل ۳۳۲). در صورتی که آزمایش نواری ادراری^۲ از نظر هموگلوبین مثبت باشد اما تعداد ناچیزی گلبول قرمز در ته‌نشست ادراری موجود باشد، باید به رابدومیولیز یا همولیز شک کرد.

از تمی پره‌رنال ممکن است با سیلندرهای هیالین یا یک آزمایش ته‌نشست ادراری بدون نکته قابل توجهی همراه باشد. در AKI پساکلیوی^۳ نیز ممکن است آزمایش ته‌نشست ادراری یافته غیرطبیعی واضحی نداشته باشد، اما بسته به علت انسداد ممکن است هماجوری و پیوری وجود داشته باشد. در موارد AKI ناشی از ATN به دلیل آسیب ناشی از ایسکمی، سپسیس، یا بعضی از نفرو توكسین‌ها یافته‌های مشخص‌کننده‌ای در ته‌نشست ادرار وجود دارند: سیلندرهای گرانول دار رنگی "قهوه‌ای کثیف"^۴ و سیلندرهای سلولی اپی تلیالی لوله‌ای. به هر حال این یافته‌ها ممکن است در بیش از ۲۰٪ موارد وجود نداشته باشند. گلومرولونفريت ممکن است منجر به ایجاد گلبول‌های قرمز بدشکل یا سیلندرهایی از گلبول قرمز شود. نفريت بینابینی می‌تواند سبب ایجاد سیلندرهایی از گلبول سفید شود.



شکل ۶-۳۳۴. تفسیر یافته‌های ته‌نشست ادراری در نارسایی حاد کلیه. GN، گلوبولونفریت؛ RTE، اپیتلیال توبول کلیه؛ TTP، پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک؛ GBC، گلبول سفید خون.

اگرچه گاهی در این شرایط AKI شدید با افزایش سریع غلظت کراتینین سرم رخ می‌دهد. بسیاری از سموم مؤثر بر سلول‌های اپیتلیال مانند آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی و سیس‌پلاتین، سبب افزایش کراتینین سرم به‌طور مشخص ۳ تا ۵ روز الی ۲ هفته بعد از نخستین مصرف دارو می‌شوند. آزمایش شمارش کامل سلول‌های خونی ممکن است یافته‌های کلیدی تشخیصی را فراهم نماید. کم‌خونی در بیماران مبتلا به AKI یافته شایعی است و معمولاً از لحاظ منشأ چندعاملی است. این یافته فقط به دلیل تأثیر AKI بر تولید گلبول‌های قرمز نیست، زیرا بروز این یافته به تنهایی به مدت زمان بیشتری نیاز دارد. آنژیونفری محیطی می‌تواند همراه با نفریت بینابینی، بیماری آتروآمبولیک، پلی‌آرتریت ندوزا، و واسکولیت چرچ - استروس مشاهده شود. آنمی شدید در غیاب خونریزی می‌تواند منعکس‌کننده همولیز، میلوم مولتیپل، یا میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک باشد (مثل HUS یا TTP). سایر یافته‌های آزمایشگاهی میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک شامل ترومبوسیتونی، سیستوسیت در اسمیر خون محیطی، سطح افزایش یافته لاکتات دهیدروژناز، و کاهش محتوی هاپتوگلوبولین است. ارزیابی بیمارانی که مشکوک به ابتلا به HUS-TTP هستند عبارت‌اند از سنجش سطح پروتئاز تفکیک‌کننده فاکتور ون ویلبراند (ADAMTS13) و آزمون مخصوص اشرشیاکلی

یافته‌های ته‌نشست ادرار به نوعی در گلوبولونفریت و نفریت بینابینی همپوشانی دارند، و مطرح کردن یک تشخیص تنها براساس ته‌نشست ادراری همیشه امکان‌پذیر نیست. آنژیونفریل‌ها در ادرار نقش محدودی در تشخیص افتراقی دارند، آنها ممکن است در نفریت بینابینی، پیلونفریت، سیستیت، بیماری آتروآمبولیک، یا گلوبولونفریت مشاهده شوند. دفع کریستال در ادرار می‌تواند از لحاظ تشخیصی مهم تلقی گردد. یافتن کریستال‌های اگزالات در ادرار در AKI باید برانگیزنده یک ارزیابی از نظر مسمومیت با اتیلن‌گلیکول باشد. کریستال‌های فراوان اسید اوریک ممکن است در سندرم لیز تومور دیده شوند.

یافته‌های آزمایشات خونی

اشکال به خصوصی از AKI دارای الگوهای مشخصی از نظر افزایش و کاهش غلظت سرمی کراتینین هستند. از تمی پرهرنال به‌طور تپیک به افزایش متوسطی در غلظت سرمی کراتینین منجر می‌شود که با بهبود وضعیت همودینامیک به حد پایه برمی‌گردد. نفریو پاتی ماده حاجب به افزایش غلظت سرمی کراتینین در مدت ۴۸-۲۴ ساعت، با حداکثر افزایش در روزهای ۵-۳، و بهبود یافته‌ها طی مدت ۷-۵ روز منجر می‌شود. در مقایسه، بیماری ناشی از آتروآمبولی معمولاً با افزایش تحت حاد غلظت کراتینین سرم مشخص می‌شود.

تولیدکننده سیگاتوکسین. "HUS غیر تیپیک" بخش عمده موارد HUS در بزرگسالان را تشکیل می‌دهد؛ آزمایش ژنتیکی از این لحاظ اهمیت دارد که طبق تخمین ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به HUS آنتی‌بیک دارای جهش‌هایی در ژن‌های رمزگذاری‌کننده پروتئین‌هایی هستند که مسیر فرعی کمپلمان را تنظیم می‌کنند.

AKI اغلب به هیپرکالمی، هیپر فسفاتمی، و هیپوکلسمی منجر می‌شود. به هر حال هیپر فسفاتمی واضح توأم با هیپوکلسمی، مطرح‌کننده رابدومیولیز یا سندرم لیز تومور است. سطوح کراتین فسفوکیناز و اسید اوریک سرم در رابدومیولیز بالا گزارش می‌شود، در حالی که در سندرم لیز تومور مقادیر کراتین‌کیناز طبیعی یا کمی افزایش یافته است و سطوح اسید اوریک سرم به وضوح افزایش یافته می‌باشد. شکاف آنیونی می‌تواند در مواردی از اورمی که به دلیل احتباس آنیون‌هایی چون فسفات، هیپورات، سولفات و اورات است، بالا باشد. وجود همزمان افزایش شکاف آنیونی و شکاف اسمولی می‌تواند مطرح‌کننده مسمومیت با اتیلن گلیکول باشد، که ممکن است سبب دفع کریستال‌های اگزالات در ادرار نیز گردد. شکاف آنیونی پایین می‌تواند کلیدی به نفع تشخیص میلوم مولتیپل باشد که به دلیل وجود پروتئین‌های کاتیونی اندازه‌گیری نشده است. آزمون‌های خونی آزمایشگاهی که در تشخیص گلودمولونفریت و واسکولیت می‌توانند کمک‌کننده باشند شامل موارد زیر هستند: سطوح کاهش یافته کمپلمان، و تیترهای بالای آنتی‌بادی‌های ضد هسته (ANAs)، آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیلی (ANCAs)، آنتی‌بادی‌های ضد غشاء پایه گلودمولی (AGBM) و کرایوگلوبولین‌ها.

شاخص‌های فارمایی کلیه

چندین شاخص جهت کمک به افتراق از ترمی پره‌رنال از AKI درون کلیوی در مواقعی که اختلال کارکرد لوله‌ای وجود دارد به کار رفته‌اند. میزان پایین جریان لوله‌ای و افزایش چرخه مجدد اوره در مدولا که در از ترمی پره‌رنال دیده می‌شود ممکن است سبب افزایش نامتناسب BUN در مقایسه با کراتینین شود. در هر صورت سایر علل افزایش نامتناسب BUN نیز باید مدنظر قرار گیرند، که شامل خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، تغذیه بیش از حد، افزایش کاتابولیسم بافتی، و مصرف گلوکوکورتیکوئید می‌باشند.

کسر دفعی سدیم (FeNa) نسبت بار سدیم پالایش شده است که به وسیله لوله‌ها بازجذب می‌شود و معیاری از سنجش توانایی کلیه‌ها در بازجذب سدیم و همچنین سایر عوامل تجویز شده برونزاد و درونزاد است که بازجذب لوله‌ای را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بنابراین این شاخص وابسته است به، میزان سدیم دریافتی، حجم مؤثر داخل عروقی، GFR، مصرف دیورتیک، و بی‌عیب‌بودن مکانیسم‌های بازجذب لوله‌ای. در موارد از ترمی پره‌رنال FeNa می‌تواند کمتر از یک درصد باشد که مطرح‌کننده بازجذب حریصانه سدیم در لوله‌هاست. در بیماران مبتلا به CKD، یک FeNa که به طور مشخص بالای یک درصد باشد، می‌تواند علی‌رغم اضافه شدن وضعیت پره‌رنال مشاهده شود. FeNa بالای یک درصد همچنین ممکن است به‌دنبال درمان با دیورتیک‌های علی‌رغم وضعیت کمبود حجم^۱ دیده شود. FeNa پایین اغلب در مراحل زودرس گلودمولونفریت و سایر اختلالات دیده می‌شود، بنابراین، نباید در وهله اول به عنوان مدرکی دال بر از ترمی پره‌رنال در نظر گرفته شود. بنابراین FeNa پایین مطرح‌کننده کمبود حجم داخل عروقی مؤثر است ولی همیشه مترادف آن نیست، و نباید به عنوان راهنمای درمان اختلالات حجم در نظر گرفته شود. پاسخ برون‌ده ادراری به تجویز مایعات کریستالوئیدی یا کلئوئیدی می‌تواند در درمان از ترمی پره‌رنال هم تشخیصی و هم درمانی باشد. در AKI ایسکمیک، FeNa اغلب بالای ۱٪ است که به علت آسیب لوله‌ای و ناتوانی حاصله در بازجذب سدیم است. چند علت AKI ناشی از ایسکمی و AKI در اثر نفروتوکسین‌ها می‌توانند با FeNa زیر ۱٪ تظاهر یابند، که این موارد شامل سپسیس (اغلب در مراحل اولیه)، رابدومیولیز، و نفروپاتی ماده حاجب هستند.

توانایی کلیه‌ها در تولید یک ادرار غلیظ بستگی به عوامل بسیاری دارد و وابسته به عملکرد خوب لوله‌ای در مناطق متعددی از کلیه است. در بیمارانی که دیورتیک دریافت نمی‌کنند و عملکرد کلیوی خوبی دارند، در صورت ایجاد از ترمی پره‌رنال اسمولالیت ادرار ممکن است بالای ۵۰۰ mOsm/kg باشد، که با گرادیان دست‌نخورده ناحیه مدولا و سطوح افزایش یافته وازوپرسین که منجر به بازجذب آب و ادرار غلیظ می‌شود، سازگار است. به هر حال در بیماران

بیوپسی کلیه

اگر علت نارسایی حاد کلیه براساس ساختار بالینی، معاینات فیزیکی، مطالعات آزمایشگاهی، و ارزیابی رادیولوژیک شناسایی نشود، بیوپسی کلیه باید مدنظر قرار گیرد. نتایج بیوپسی کلیه می تواند اطلاعات قطعی تشخیصی و پیشگویی کننده ای در خصوص بیماری حاد و مزمن کلیه فراهم سازد. این روش اغلب اوقات در مواقعی کاربرد دارد که احتمال وجود AKI با مکانیسم از ترمی پره رنال، پساکلیوی، و AKI ایسکمیک یا نفرو توکسیک کمتر مطرح باشد، و سایر تشخیص ها از جمله گلودمولونفریت ها، واسکولیت، نفریت بینابینی، میلوم با درگیری کلیه، HUS و TTP، و اختلال کارکرد کلیه آلوگرافت به عنوان علت مدنظر باشند. بیوپسی کلیه با خطر خونریزی همراه است که در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی یا اختلال انعقادی می تواند شدید و تهدیدکننده سلامت عضو یا حیات فرد باشد.

شاخص های زیستی جدید

نیترژن اوره خون و کراتینین شاخص های زیستی عملکردی هستند که بیشتر نشان دهنده پالایش گلودمولی هستند تا آسیب بافتی، و بنابراین، ممکن است در تشخیص آسیب حاد پارانشیم کلیه ارزشی بهینه نداشته باشند. همچنین BUN و کراتینین بعد از آسیب کلیه به نسبت به آهستگی افزایش می یابند. چندین شاخص زیستی جدید آسیب کلیه مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته اند و نتایج این بررسی ها در تشخیص سریع تر و صحیح AKI امیدوارکننده بوده است. مذکول آسیب کلیه - ۸ (KIM-1) یک نوع پروتئین تراغشایی نوع یک است که در سلول های لوله نزدیک در شرایطی که در اثر ایسکمی یا سموم کلیوی مثل سیس پلاتین آسیب دیده اند، به وفور بیان می شود. بیان KIM-1 در غیاب آسیب لوله ای و یا در بافت های خارج کلیوی از لحاظ کمی قابل توجه نیست. نقش عملکردی KIM-1 ممکن است بخشیدن خاصیت فاگوسیتوزی به سلول های لوله ای باشد، که آنها را قادر به پالایش بقایای سلولی از مجرای داخل لوله ها پس از وارد آمدن آسیب به کلیه ها می نماید. KIM-1 می تواند به مدت کوتاهی بعد از آسیب

مسن و آنهایی که به CKD مبتلا هستند ممکن است نقایصی در تغلیظ ادرار وجود داشته باشد، که اسمولالیت ادرار را در بسیاری از موارد غیر قابل اعتماد می سازد. از دست دادن توانایی تغلیظ ادرار در AKI سپتیک یا ایسکمیک شایع است و منجر به کاهش اسمولالیت ادراری در حد کمتر از ۳۵۰ mOsm/kg می شود، اما این یافته اختصاصی نیست.

بیوپسی های رادیولوژیک

AKI پساکلیوی باید همیشه در تشخیص افتراقی AKI قرار گیرد زیرا درمان در صورتی که سریع انجام گیرد، معمولاً موفقیت آمیز است. از طریق سوندگذاری ساده مثانه می توان انسداد پیشابراه را رد کرد. تصویربرداری از سیستم ادراری از طریق سونوگرافی کلیه یا CT باید جهت بررسی انسداد در افراد مبتلا به AKI انجام شود مگر در مواردی که تشخیص جایگزین دیگری وجود داشته باشد. یافته های انسداد شامل اتساع سیستم جمع کننده و هیدروپور ترونفروز می باشند. انسداد می تواند در شرایط کمبود حجم، فیبروز خلف صفاقی، پوشانده شدن توسط تومور، و همچنین در اوایل روند انسداد فاقد تغییرات رادیولوژیکی باشد. در صورتی که با وجود طبیعی بودن تصاویر میزان شک بالینی به وجود انسداد بالا باشد باید پیلوگرافی پس گستر یا جلوگستر^۱ انجام شود. تصویربرداری ممکن است اطلاعات کمک کننده بیشتری نیز از جمله در خصوص اندازه کلیه و اکونزیسته فراهم آورد تا در افتراق مابین موارد حاد از CKD کمک کند. در موارد CKD، کلیه ها به طور معمول کوچک تر هستند مگر در بیمارانی که به نفروپاتی دیابتی، نفروپاتی همراه با HIV، یا بیماری های ارتشاحی مبتلا هستند. در AKI انتظار می رود اندازه کلیه ها طبیعی باشد. بزرگ بودن اندازه کلیه ها در بیمار مبتلا به AKI مطرح کننده احتمال ابتلا به نفریت حاد بینابینی است. در صورت شک به وجود انسداد شریانی یا وریدی انجام تصویربرداری عروقی می تواند مفید واقع شود لیکن خطرات تجویز ماده حاجب را باید مدنظر داشت. در موارد AKI شدید در حد امکان باید از MRI با استفاده از داروهای حاجب با پایه گادولینیوم خودداری کرد. زیرا احتمال ایجاد فیبروز سیستم نفروژنیک را در پی دارد که یک عارضه جدی اما نادر است و در بیماران مبتلا به مرحله نهایی بیماری کلیوی بیشتر مشاهده می شود.

1- Retrograde or antegrade pyelography

2- Kidney injury molecule-1

و عوارض خونریزی‌دهنده می‌توانند رخ دهند. سایر سموم که در حالت طبیعی توسط کلیه‌ها پاکسازی می‌شوند، ممکن است در به وجود آوردن مجموعه علائمی که تحت عنوان اورمی شناخته می‌شوند نقش داشته باشند. تعداد معدودی از بسیاری از سموم اورمیک که ممکن است موجود باشند به طور قطعی شناخته شده‌اند. ارتباط میان BUN و غلظت کراتینین سرم (Scr) با علایم اورمیک، بسیار متغیر است، که تا حدی به دلیل تفاوت‌هایی است که در میزان تولید اوره و کراتینین در میان افراد (مختلف) وجود دارد.

کمبود حجم و ازدیاد حجم

افزایش حجم مایع خارج سلولی یک عارضه عمده موارد AKI اولیگوریک و آنوریک است، که به دلیل اختلال دفع آب و نمک اتفاق می‌افتد. نتیجه آن می‌تواند به صورت افزایش وزن، ادم وابسته (به ثقل)، افزایش فشار ورید جوگولار، و ادم ریوی باشد؛ مورد اخیر می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد. ادم ریه می‌تواند در اثر افزایش حجم و خونریزی در سندرم‌های ریوی - کلیوی نیز رخ دهد. AKI همچنین می‌تواند سبب القاء یا تشدید آسیب حاد ریوی شود که با افزایش نفوذپذیری عروق و ارتشاح سلول‌های التهابی در پارانشیم ریه مشخص می‌گردد. بهبودی از AKI بعضی مواقع می‌تواند با پرادراری همراه باشد، که در صورت عدم درمان می‌تواند منجر به کمبود حجم قابل توجهی شود. مرحله پرادراری در مسیر بهبودی می‌تواند به دلیل دیورز اسموتیک ناشی از اوره احتباس یافته و سایر فراورده‌های زائد باشد و یا ناشی از تأخیر بهبودی عملکردهای باز جذبی لوله‌ها باشد.

هیپوناترمی

تجویز بیش از حد محلول‌های کریستالوئید یا ایزوتونیک قندی می‌تواند به کاهش اسمولالیت و هیپوناترمی منجر شود، که در موارد شدید می‌تواند سبب اختلالات عصبی از جمله تشنج گردد.

هیپرکالمی

اختلال در ترکیب الکترولیت‌های پلاسما می‌تواند خفیف یا تهدیدکننده حیات باشد. به طور شایع مهم‌ترین عارضه

ایسکمیک یا نفروتوکسیک در ادرار قابل اندازه‌گیری باشد، بنابراین، می‌تواند یک شاخص زیستی با قابلیت اندازه‌گیری آسان در شرایط بالینی باشد. لیپوکالین همراه با ژلاتیناز نوتروفیلی^۱ (NGAL)، که همچنین به نام لیپوکالین - ۲ یا سیدروکالین نیز نامیده می‌شود، یک شاخص زیستی جدید دیگر جهت تشخیص AKI است. NGAL اولین بار به عنوان یک پروتئین در گرانول‌های نوتروفیل‌های انسانی کشف شد. NGAL می‌تواند به کمپلکس‌های آهن سیدروفور، اتصال یابد و ممکن است اثرات محافظت بافتی در لوله‌های نزدیک داشته باشد. سطح NGAL در موارد بعد از التهاب و آسیب کلیه به شدت تنظیم افزایشی می‌یابد و در موارد AKI مربوط به بای‌پس قلبی ریوی بعد از ۲ ساعت در پلاسما و ادرار قابل شناسایی است. سایر شاخص‌های زیستی پیشنهاد شده AKI عبارت‌اند از اینترلوکین (IL) هجده، یک سائتوکین پیش‌التهابی ابرخانواده اینترلوکین یک که ممکن است واسطه ایجاد آسیب ایسکمیک اولیه نزدیک باشد، و پروتئین نوع L متصل‌شونده به اسید چرب که در سلول‌های ایسکمیک اولیه نزدیک بیان می‌شود و می‌تواند از طریق اتصال به اسیدهای چرب و محصولات پراکسیداسیون لیپید، برای کلیه نقش محافظتی ایفا کند. تعدادی دیگر از شاخص‌های زیستی جهت تشخیص صحیح و سریع AKI و تعیین میزان خطر جهت شناسایی افراد در معرض خطر در دست بررسی هستند. استفاده بهینه از شاخص‌های زیستی جدید AKI در شرایط بالینی در دست تحقیق است.

عوارض

کلیه‌ها در حفظ وضعیت طبیعی حجم آب بدن، فشارخون، ترکیب الکترولیت‌های پلاسما، تعادل اسید باز، دفع نیترژن و سایر فراورده‌های زائد نقش اصلی را به عهده دارند. بنابراین، عوارض مرتبط با AKI، متنوع هستند و به شدت AKI و سایر شرایط همراه بستگی دارند. AKI خفیف تا متوسط ممکن است به‌ویژه در مراحل اولیه کاملاً بی‌علامت باشد.

اورمی

تجمع فراورده‌های زائد نیترژنی، که به صورت افزایش غلظت BUN تظاهر می‌یابد، شاه‌علامت AKI است. BUN به خودی خود اثر سمی مستقیم کمی در سطوح کمتر از ۱۰۰ mg/dL دارد. در غلظت‌های بالاتر، تغییر وضعیت ذهنی،

عقونت

عقونت‌ها از علل شایع تسریع‌کننده AKI هستند و نیز عارضه ترسناک AKI به شمار می‌آیند. ایمنی مختل در میزبان در مراحل نهایی بیماری کلیه شرح داده شده است و در موارد شدید AKI می‌تواند دیده شود.

عوارض قلبی

مهم‌ترین عوارض قلبی AKI شامل آریتمی، پریکاردیت، و افوزیون پریکارد هستند.

سوء تغذیه

AKI اغلب یک وضعیت هیپرکاتابولیک شدید به شمار می‌آید، و بنابراین، سوء تغذیه یک عارضه عمده آن است.

آسیب حاد کلیه**درمان****پیشگیری و درمان**

نحوه برخورد با افراد مبتلا به AKI و یا در معرض خطر AKI طبق علت زمینه‌ای متفاوت است (جدول ۲-۳۳۴). چندین اصل مشترک در همه موارد صدق می‌کنند. بهینه‌سازی وضعیت همودینامیک، اصلاح عدم تعادل آب و الکترولیت، قطع داروهای نفروتوکسیک، و تعدیل دوز داروها، همگی بسیار حیاتی هستند. علل شایع AKI مثل سپسیس و ATN ایسکمیک، بعد از اثبات تشخیص هنوز درمان‌های اختصاصی ندارند، اما مراقبت دقیق بالینی جهت حمایت از بیماران تا زمان (در صورت امکان) بهبود AKI ضروری است. کلیه‌ها حتی پس از AKI شدید نیازمند دیالیز، دارای قابلیت ترمیم خودبخودی قابل توجهی هستند. به هر حال بسیاری از بیماران با AKI به‌طور کامل بهبود نمی‌یابند و ممکن است وابسته به دیالیز باقی بمانند. امروزه آشکار شده است که AKI فرد را مستعد تسریع پیشرفت CKD می‌کند و CKD هم یک عامل خطر مهم برای ابتلا به AKI است.

از تمی پره‌رنال پیشگیری و درمان از تمی پره‌رنال نیازمند بهینه‌سازی وضعیت خون‌رسانی کلیه است. ترکیب مایعات جایگزین باید براساس نوع مایعات از دست رفته تعیین شود.

نگران‌کننده AKI هیپرکالمی است. هیپرکالمی شدید به‌ویژه در رابدومیولیز، همولیز، و سندرم لیز تومور به دلیل رهاسازی پتاسیم داخل سلولی از سلول‌های آسیب‌دیده امری شایع است. پتاسیم پتانسیل غشای سلول‌های قلب و بافت‌های عصبی عضلانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ضعف عضلانی می‌تواند علامت هیپرکالمی باشد. عارضه جدی‌تر هیپرکالمی به دلیل تأثیری است که بر (روند) هدایت قلبی دارد، و به آریتمی‌های بالقوه‌کشنده‌ای منجر می‌گردد.

اسیدوز

اسیدوز متابولیک، معمولاً با یک شکاف آنیونی افزایش یافته در AKI شایع است، و می‌تواند توازن اسید-باز و پتاسیم را در افرادی که به دلایل دیگری مثل سپسیس، کتواسیدوز دیابتی، یا اسیدوز تنفسی مبتلا به اسیدوز هستند، بیشتر دچار مشکل سازد.

هیپر فسفاتمی و هیپوکلسمی

AKI می‌تواند به هیپر فسفاتمی منجر شود، به خصوص در بیماران با کاتابولیسم بالا یا افرادی که AKI در آنها ناشی از رابدومیولیز، همولیز، و سندرم لیز تومور است. رسوب متاستازی فسفات کلسیم می‌تواند به هیپوکلسمی منجر شود. هیپوکلسمی ناشی از AKI همچنین می‌تواند ناشی از اختلال محور ویتامین D - هورمون پاراتیروئید - فاکتور رشد ۲۳ فیروبلاست باشد. هیپوکلسمی اغلب بی‌علامت است اما می‌تواند منجر به پارستزی اطراف دهان، کرامپ‌های عضلانی، تشنج، اسپاسم مچ دست، و طولانی‌شدن فاصله QT در الکتروکاردیوگرام گردد. سطوح کلسیم باید در صورت وجود هیپوآلبومینمی براساس شدت آن اصلاح گردد، یا با اندازه‌گیری سطوح کلسیم یونیزه پیگیری شود. هیپوکلسمی خفیف بی‌علامت به درمان نیاز ندارد.

خونریزی

عوارض خونی AKI شامل کم‌خونی و خونریزی هستند، که هر دوی آنها به‌وسیله روند بیماری‌های همزمان از جمله سپسیس، بیماری کبدی، و انعقاد منتشر داخل عروقی تشدید می‌شوند. اثرات مستقیم خونی ناشی از اورمی مرتبط با AKI شامل کاهش تولید اریتروسیت‌ها^۱ و اختلال عملکرد پلاکتی هستند.

اصول کلی

۱. بهینه‌سازی وضعیت همودینامیک سیستمیک و کلیوی از طریق احیاء با مایعات و مصرف عاقلانه منقبض‌کننده‌های عروقی
۲. حذف داروهای نفروتوکسیک (به عنوان مثال، مهارکننده‌های ACE، ARBs، NSAIDs، آمینوگلیکوزیدها) در صورت امکان
۳. در صورت لزوم شروع درمان جایگزینی کلیوی

اصول اختصاصی

۱. اختصاصی برای نفروتوکسین
(الف) رابدومیولیز: دیورز فلیپایی با قدرت را مدنظر قرار دهید. مایع‌درمانی داخل وریدی شدید
(ب) سندرم لیز تومور: آلبورینول با راسبوریکاز و مایع‌درمانی داخل وریدی شدید
۲. ازدیاد حجم
(الف) محدودیت آب و نمک
(ب) دیورتیک‌ها
(ج) لولترافیلتراسیون
۳. هیپوناترمی
(الف) محدودیت دریافت مایعات آزاد از طریق گوارشی، به حداقل رساندن دریافت محلول‌های وریدی هیپوتون شامل محلول‌های حاوی دکستروز
(ب) سالی‌ن هیپرتون در AKI به ندرت لازم است. آنتاگونیست‌های وازوپرسین در کل لازم نیستند.
۴. هیپرکالمی
(الف) محدودیت دریافت پتاسیم در رژیم غذایی
(ب) قطع دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم، مهارکننده‌های ACE، ARBs، NSAIDs
(ب) دیورتیک‌های قوس جهت کمک به دفع کلیوی پتاسیم.
(ت) رزین‌های تعویض یون متصل‌شونده به پتاسیم (سدیم پلی‌استیرن سولفونات)
(ث) آنسولین (۱۰ واحد گولاز) و گلوکر (۵۰ mL از دکستروز ۵۰٪) جهت کمک به ورود پتاسیم به درون سلول
(ج) درمان استتساقی با آگونیست - بتا جهت کمک به ورود پتاسیم به داخل سلول
(ح) گلوکونات کلسیم یا کلرید کلسیم (۱g) جهت پایداری میوکارد
۵. اسیدوز متابولیک
(الف) بیکربنات سدیم (در صورتی که pH کمتر از ۷/۲ باشد، با هدف حفظ بیکربنات سرم در حد بیشتر از ۱۵mmol/L)
(ب) تجویز سایر مواد قلیایی مثل THAM
(ج) درمان‌های جایگزینی کلیه
۶. هیپرفسفاتیسم
(الف) محدودیت دریافت فسفات در رژیم روزانه
(ب) مواد متصل‌شونده به فسفات (استات کلسیم، سیولامر هیدروکلرید، هیدروکسید آلومینوم - که با غذا تجویز می‌شود)
۷. هیپوکلسمی
(الف) در موارد علامت‌دار کلسیم گلوکونات یا کلسیم کرینات
۸. هیپرمنیزیسم
(الف) قطع آنتی‌اسیدهای حاوی یون منیزیم
۹. هیپرورسمی
(الف) درمان حاد معمولاً لازم نیست بجز در موارد سندرم لیز تومور (قسمت فوق را ببینید)
۱۰. تغذیه
(الف) دریافت کافی پروتئین و کالری (۳۰-۲۰ کیلوکالری به ازای هر روز) به منظور اجتناب از تعادل منفی نیتروژن. در صورت امکان مواد مغذی باید از طریق راه‌های خوراکی فراهم شوند.
۱۱. دوز دارو
(الف) توجه دقیق به دوز بالا و دفعات تجویز داروها، تعدیل دوز براساس درجه نارسایی کلیه
(ب) توجه به این نکته لازم است که غلظت کراتنیمین می‌تواند سبب تخمین بیش از واقع عملکرد کلیوی در شرایط نامتعادل که مشخصه بیماران مبتلا به AKI است شود.

گروه تبادل جزوات پزشکی

می‌تواند از AKI پیشگیری نماید. درمان قطعی سندرم کبدی - کلیوی پیوند ارتوتوپیک^۲ کبد است. درمان‌های پل زنده که امیدوارکننده به نظر می‌رسند شامل ترلی پرسین^۳ (آنالوگ وازوپرسین)، درمان ترکیبی با اکترتوتید (آنالوگ سوماتوستاتین) و میدودرین (یک آگونیست آلفا یک آدرنرژیک)، و نوراپی نفرین، همگی در ترکیب با آلبومین داخل وریدی (۵۰-۲۵ g روزانه، حداکثر ۱۰۰ g/d) می‌باشند.

AKI درون کلیوی چندین دارو تاکنون آزمایش شده‌اند و نتیجه آزمایشات در درمان آسیب حاد لوله‌ای موفقیت‌آمیز نبوده است. این موارد شامل پیتید ناتریورتیک دهلیزی، دوز پایین دپامین، آنتاگونیست‌های اندوتلین، دیورتیک‌های قوس، مهارکننده‌های کانال کلسیم، مهارکننده‌های گیرنده α -آدرنرژیک، آنالوگ‌های پروستاگلاندین، آنتی‌اکسیدان‌ها، آنتی‌بادی بر علیه ملکول‌های چسبندگی به گلبول سفید، فاکتور رشد شبه انسولینی و بسیاری از موارد دیگر می‌باشند. اغلب مطالعات بر روی بیماران مبتلا به AKI شدید و موارد قطعی شده بیماری صورت گرفته‌اند، و ممکن است شروع درمان (در این مطالعات) بسیار دیر بوده است. شاخص‌های زیستی جدید آسیب کلیه ممکن است فرصتی جهت آزمایش داروها در مراحل ابتدایی تری از دوره AKI فراهم کنند.

AKI به دلیل گلودمولونفریت حاد یا واسکولیت ممکن است به داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و/یا پلاسمافرز پاسخ دهند (فصل ۳۳۲). نفريت بينابينی آلرژیک به دلیل داروها نیازمند قطع داروی مضر است. گلوکوکورتیکوئیدها (در درمان) به کار رفته‌اند، اما در مواردی که AKI پایدار می‌ماند و یا با وجود قطع داروی مظنون بدتر می‌شود کارآزمایی‌های تصادفی^۴ در خصوص تأثیر آنها وجود ندارد. AKI به دلیل اسکلوئرمی (بحران کلیوی اسکلوئرمی) باید با مهارکننده‌های ACE درمان گردند. TTP-HUS ایدیوپاتیک یک اورژانس پزشکی است و باید به سرعت به روش تعویض پلاسما تحت درمان قرار گیرد. مهار دارویی فعال‌سازی کمپلمان می‌تواند در HUS آتیبیک مؤثر باشد. جایگزینی سریع و تهاجمی حجم در بیماران مبتلا به رابدومیولیز، ضروری است و ممکن است در آغاز روزانه به

موارد حاد و شدید خونریزی باید با گلبول قرمز فشرده درمان شود. محلول‌های ایزوتونیک کریستالوئید و/یا کلوتید باید برای موارد خونریزی حاد با شدت کمتر یا موارد از دست‌دادن پلاسما در حالت‌های سوختگی و پانکراتیت نگه داشته شوند. قیمت محلول‌های کریستالوئید مناسب‌تر است و تقریباً می‌توان گفت اثرات یکسانی با محلول‌های کلوتیدی دارند. محلول‌های نشاسته هیدروکسی اتیل خطر ابتلا به AKI شدید را افزایش می‌دهند و مصرف آنها ممنوع است. گزارش شده است کریستالوئیدها در شرایط آسیب تروماتیک مغز نسبت به آلبومین ارجح هستند. کریستالوئیدهای ایزوتونیک (مثل، سالین ۰/۹٪) یا محلول‌های کلوتیدی باید جهت احیاء وضعیت حجمی در کمبود حجم شدید به کار برده شوند، در حالی که کریستالوئیدهای هیپوتونیک (مثل سالین ۰/۴۵٪) در موارد کمبود حجم با شدت کمتر کفایت می‌کنند. تجویز بیش از حد کلرید توسط سالین ۰/۹٪ ممکن است به اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک منجر گردد و سبب مختل شدن GFR شود. استفاده از محلول‌های حاوی بیکربنات (مثل سرم قندی حاوی ۱۵۰ mEq بیکربنات سدیم) باید در مواردی که اسیدوز متابولیک مدنظر است، مورد استفاده قرار گیرد.

بهینه‌سازی وضعیت عملکردی قلب در AKI ممکن است نیاز به تجویز داروهای اینوتروپ، داروهای کاهش دهنده پیش‌بار و پس‌بار، داروهای ضد آریتمی، و ابزارهای مکانیکی مثل پمپ بالونی داخل آئورتی داشته باشد. پایش تهاجمی وضعیت همودینامیک به عنوان راهنمایی جهت درمان ممکن است ضرورت داشته باشد.

سیروز و سندرم کبدی - کلیوی^۱ تجویز مایعات در افرادی که به سیروز، آسیت، و AKI مبتلا هستند چالش برانگیز است زیرا ارزیابی وضعیت حجم داخل عروقی مشکل است. تجویز مایعات داخل وریدی به صورت یک چالش حجمی ممکن است علاوه بر استفاده‌های درمانی، به عنوان یک اقدام تشخیصی نیز لازم شود. به هر حال، تجویز بیش از حد مایعات، در سندرم کبدی - کلیوی یا AKI به دلیل پریتونیت باکتریایی خودبخودی اضافه شده، می‌تواند منجر به تشدید آسیت و سرکوب سیستم تنفسی گردد. پریتونیت باید با کشت مایع آسیت رد شود. تجویز آلبومین در افرادی که جهت درمان پریتونیت باکتریایی خودبخود آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند،

1- Hepatorenal syndrome

2- Orthotopic

3- Terlipressin

4- randomized trial

کاربرد دیورتیک‌ها نیاز به دیالیز را از بین برد. در موارد شدید ازدیاد حجم ممکن است فوروسماید با دوز یکجا (200mg) تجویز شود و با انفوزیون آهسته وریدی ($40-100\text{mg/h}$) ادامه یابد، که می‌تواند با و یا بدون تجویز یک دیورتیک تیازیدی باشد. در نارسایی قلبی جبران نشده دیورتیک درمانی پله پله برای حفظ عملکرد کلیوی بهتر از اولترافیلتراسیون است. در صورت عدم پاسخ باید درمان بادیورتیک قطع شود. دوپامین در مقادیر پایین ممکن است به‌طور گذرا دفع آب و نمک را به وسیله کلیه‌ها در شرایط پره‌رنال افزایش دهد، اما کارآزمایی‌های بالینی جهت نشان دادن فواید آن در بیماران مبتلا به AKI با منشأ درون کلیوی موفقیت‌آمیز نبوده‌اند. با در نظر گرفتن خطر آریتمی و امکان ایسکمی روده، این مسئله که مضرات تجویز دوپامین در درمان یا پیشگیری از AKI از فواید آن بیشتر است، مورد بحث قرار گرفته است.

اختلالات الکترولیتی و اسید-باز درمان اختلالات سدیم و هیپرکالمی در فصل ۶۳ شرح داده شده‌اند. اسیدوز متابولیک بجز در مواردی شدید (pH کمتر از 7.2) و بیکربنات سرم کمتر از 15mmol/L) در کل نیاز به درمان ندارد. اسیدوز را می‌توان با بیکربنات سدیم وریدی یا خوراکی (**فصل ۶۶**) درمان کرد، اما از درمان زیاده از حد باید اجتناب کرد زیرا احتمال آلکالوز متابولیک، هیپوکسمی، هیپوکالمی، و ازدیاد حجم وجود دارد. هیپر فسفاتمی در AKI شایع است و معمولاً با محدودیت جذب روده‌ای فسفات با استفاده از مواد متصل‌شونده به فسفات (کلسیم کربنات، کلسیم استات، لانتانوم، سولامر، یا آلومینیوم هیدروکسید) قابل درمان است. هیپوکسمی معمولاً تا زمانی که علایمی وجود نداشته باشد نیاز به درمان نخواهد داشت. در صورت وجود هیپوآلبومینمی باید به جای کلسیم تام، میزان کلسیم یونیزه را کنترل کرد.

سوء تغذیه اتلاف انرژی و پروتئین به‌ویژه در حضور نارسایی چندعضوی در AKI شایع است. تغذیه ناکافی ممکن است به کتواسیدوز ناشی از گرسنگی و کاتابولیسم پروتئین منجر شود. تغذیه زیاده از حد می‌تواند تولید مواد دفعی نیتروژن‌دار را افزایش دهد و موجب تشدید ازوتمی گردد. تغذیه کامل وریدی نیازمند تجویز مقادیر زیادی از مایعات است که می‌تواند تلاش در جهت کنترل حجم را با مشکل مواجه سازد. براساس راهکارهای بهبود نتایج

10L مایع نیاز داشته باشند. مایعات کلیایی (به عنوان مثال، 75 میلی‌مول بر لیتر بیکربنات سدیم به سالین 0.45% درصد افزوده می‌شود) ممکن است در پیشگیری از آسیب لوله‌ای و تشکیل سیلندر مفید واقع شود، اما خطر تشدید هیپوکسمی را دربر دارد. دیورتیک‌ها در مواردی که با وجود جایگزینی کافی مایعات میزان برون‌ده ادراری $300-200\text{mL/h}$ حاصل نشده باشد ممکن است مورد استفاده قرار گیرند. درمان اختصاصی جهت موارد تثبیت‌شده AKI در رابدومیولیز وجود ندارد، بجز استفاده از دیالیز در موارد شدید، یا اقدامات کلی حمایتی به منظور حفظ تعادل آب و الکترولیت و خون‌رسانی بافتی. توجه دقیق به وضعیت کلسیم و فسفات به دلیل خطر رسوب آنها در بافت‌های آسیب‌دیده و آزادسازی آنها در هنگام ترمیم بافتی، الزامی است.

AKI پساکلیوی تشخیص سریع و برطرف‌ساختن انسداد سیستم ادراری می‌تواند از ایجاد آسیب‌های ساختاری دائمی در نتیجه استاز ادرار جلوگیری به عمل آورد. محل انسداد تعیین‌کننده رویکرد درمانی است. کاتتریزاسیون داخل مجرای یا فوق‌عانه‌ای ممکن است تنها اقدامی باشد که در ابتدا در تنگی‌های پیشابراه یا اختلالات عملکردی مثانه مورد نیاز است. انسداد حالب ممکن است با تعبیه لوله نفروستومی از طریق پوست یا جاگذاری استنت حالب، درمان شود. برطرف شدن انسداد به‌طور معمول دیورز مناسب به مدت چند روز، را به دنبال دارد. در موارد نادر، پرادراری شدید به دلیل اختلال عملکرد لوله‌ای پایدار می‌ماند و ممکن است نیازمند ادامه درمان جایگزینی مایعات داخل وریدی و الکترولیت‌ها برای مدتی باشد.

اقدامات حمایتی

درمان حجم ازدیاد حجم در موارد AKI الیگوریک یا آنوریک ممکن است به دلیل خطر ادم حاد ریه، تهدیدکننده حیات باشد، به خصوص از آنجایی که بسیاری از بیماران به بیماری‌های ریوی همزمان دچار هستند، و AKI احتمالاً نفوذپذیری عروق ریه را افزایش می‌دهد. دریافت مایع و سدیم باید محدود شود، و ممکن است از دیورتیک‌ها جهت افزایش میزان برون‌ده ادراری استفاده شود. شواهدی وجود ندارد که نشان دهد افزایش برون‌ده ادراری به خودی خود سیر طبیعی AKI را بهبود بخشد، اما در مواردی ممکن است

گروه تبادل جزوات پزشکی

تهاجمی قرار دهد و مستلزم پذیرفتن خطرات عفونت، خونریزی، عوارض مربوط به شیوه درمانی، و افت فشارخون است. شروع دیالیز نباید تا ایجاد یک عارضه تهدیدکننده حیات ناشی از نارسایی کلیه به تأخیر بیافتد. بسیاری از متخصصین کلیه دیالیز را در موارد AKI به صورت تجربی زمانی آغاز می‌کنند که در بیماران فاقد نشانه‌های بالینی بهبود عملکرد کلیوی BUN به بیشتر از حد خاصی (100 mg/dL) برسد. اشکال در دسترس جهت درمان جایگزینی کلیه در AKI نیازمند دسترسی به حفره صفاق (به منظور دیالیز صفاقی) یا عروق خونی بزرگ (به منظور همودیالیز، هموفیلتراسیون، و سایر شیوه‌های ترکیبی درمان) است. مواد محلول کوچک از خلال یک غشاء نیمه تراوا براساس شیب غلظتی رو به پایین (پاکسازی "انتشاری") و/یا همراه با حرکت آب پلاسما (پاکسازی "همرفتی")^۱ برداشت می‌شوند. انتخاب شیوه اغلب براساس دسترسی فوری به تکنولوژی موجود و پرسنل درمانی مجرب است. دیالیز صفاقی از طریق یک کاتتر داخل صفاقی موقت انجام می‌شود. این روش به ندرت در ایالات متحده در موارد AKI در افراد بالغ به کار برده می‌شود اما در سطح جهان به خصوص در مواردی که تکنولوژی همودیالیز در دسترس نیست در سطح وسیعی به کار برده می‌شود. محلول‌های دیالیز در فواصل منظمی به داخل حفره صفاقی تزریق و برداشت می‌شوند که به منظور دستیابی به پاکسازی انتشاری و همرفتی مواد محلول از خلال پرده صفاقی است؛ اولترافیلتراسیون آب به واسطه وجود یک شیب اسموتیک در دو طرف پرده صفاق امکان‌پذیر می‌شود، که به دلیل غلظت بالای دکستروز در مایع دیالیز ایجاد می‌شود. در افراد دارای فشارخون پایین این روش با توجه به مداوم بودن آن، اغلب نسبت به روش‌های متناوب مثل همودیالیز بهتر تحمل می‌شود. دیالیز صفاقی ممکن است در درمان بیماران با وضعیت هیپرکاتابولیک به دلیل محدودیت‌های ذاتی که در کارایی دیالیز موجود است، کافی نباشد.

همودیالیز می‌تواند به صورت متناوب یا مداوم به کار برده شود و می‌تواند از طریق پاکسازی همرفتی، پاکسازی انتشاری، یا ترکیبی از این دو انجام شود. دسترسی عروقی از طریق ورید فمورال، جوگولار داخلی، یا وریدهای ساب‌کلاوین صورت می‌گیرد. همودیالیز یک روش متناوب

بیماری‌های کلیوی (KDIGO) بیماران مبتلا به AKI باید روزانه ۲۰-۳۰ کیلو کالری انرژی تام به ازای هر کیلوگرم وزن بدن خود دریافت کنند، دریافت پروتئین باید براساس شدت AKI تغییر کند: $1 \text{ g/kg} - 0.8$ در روز در موارد AKI غیرکاتابولیک بدون نیاز به دیالیز؛ $1.1 \text{ g/kg} - 1$ در روز در بیماران تحت دیالیز و حداکثر تا 1.7 g/kg در روز در صورت وجود شرایط هیپرکاتابولیک و دریافت مداوم درمان جایگزینی کلیه. تعدادی از مواد معدنی و ویتامین‌های محلول در آب نیز باید به صورت مکمل برای آن دسته از بیماران مبتلا به AKI که تحت درمان با دیالیز و درمان مداوم جایگزینی کلیه^۱ هستند تجویز شوند.

کم‌خونی کم‌خونی مشاهده شده در AKI به‌طور معمول چندعاملی است و با داروهای تحریک‌کننده تولید اریتروسیت‌ها^۲ بهبود نمی‌یابد، این امر به دلیل شروع اثر تأخیری این مواد و وجود مقاومت مغز استخوان در بیماران دچار شرایط بحرانی است. خونریزی اورمیک ممکن است به دسموپرسین یا استروژن‌ها پاسخ دهد، اما ممکن است در موارد طول کشیده یا شدید اورمی به دیالیز نیاز داشته باشد. پروفیلاکسی گوارشی با مهارکننده‌های پمپ پروتون یا مسدودکننده‌های گیرنده هیستامینی (H_2) لازم است. پروفیلاکسی از ترومبوآمبولی وریدی مسئله مهمی است و باید براساس شرایط بالینی تصمیم‌گیری شود؛ هپارین‌های دارای وزن ملکولی کم و مهارکننده‌های فاکتور x_a تأثیر فارماکوکینتیک غیرقابل پیش‌بینی در AKI دارند و از آنها باید اجتناب کرد.

اندیکاسیون دیالیز و روش‌های انجام آن (فصل ۳۳۶ را نیز مطالعه کنید) دیالیز زمانی لازم است که مراقبت‌های طبی در کنترل ازدیاد حجم، هیپرکالمی، یا اسیدوز با شکست مواجه شده باشند، در برخی از موارد مسمومیت، و هنگامی که عوارض شدید اورمی وجود داشته باشد (آستریکسی، افوزیون پریکاردی با سایش پریکاردی، انسفالوپاتی، خونریزی اورمیک). زمان‌بندی دیالیز هنوز مورد اختلاف نظر است. تأخیر در شروع دیالیز خطر عوارض قابل اجتناب حجمی، الکترولیتی و متابولیک AKI را در پی دارد. از طرف دیگر، شروع بیش از حد زود دیالیز ممکن است فرد را در معرض خطر غیرضروری تعبیه مسیرهای داخل وریدی و اقدامات

1- continuous renal replacement therapy (CRRT)

2- erythropoiesis

3- convective

پیش‌آگهی و پیامدها

ایجاد AKI با خطر افزایش قابل توجه خطر مرگ و میر درون بیمارستانی و درازمدت، طولانی شدن مدت بستری، و افزایش هزینه‌های درمان همراه است. از ترمی پرهرنال، بجز در موارد سندرم‌های کلیوی قلبی و کبدی کلیوی و نیز موارد از ترمی پساکلیوی، در بسیاری موارد پیش‌آگهی بهتری از موارد AKI درون کلیوی دارند. کلیه‌ها ممکن است حتی بعد از انواع شدید و نیازمند به دیالیز AKI بهبود یابند. به هر حال افرادی که از یک نوبت حمله AKI نیازمند به دیالیز موقت نجات یافته‌اند، در معرض خطر بسیار زیادی برای ابتلا به CKD پیشرونده قرار دارند و تا ۱۰ درصد موارد ممکن است دچار بیماری مرحله نهایی کلیه^۳ شوند. مراقبت بعد از ترخیص زیر نظر یک متخصص کلیه به منظور پیشگیری ثانویه از بیماری‌های کلیوی منطقی است. احتمال مرگ زودرس در بیماران مبتلا به AKI بعد از ترخیص از بیمارستان حتی با وجود بهبود عملکرد کلیوی آنها، بیشتر (از افراد عادی) است.

بیماری مزمن
کلیوی

۳۳۵

Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

بیماری مزمن کلیوی^۴ (CKD) طیفی از فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک مختلف را در برمی‌گیرد که با عملکرد کلیوی غیرطبیعی و افت پیشرونده در میزان فیلتراسیون گلوبمرولی (GFR) همراه‌اند. شکل ۱-۳۳۵ طبقه‌بندی جدید و روزآمد شده‌ای را ارائه می‌دهد که در آن مراحل CKD هم براساس GFR تخمینی و هم شدت آلبومینوری دسته‌بندی می‌شوند تا میزان خطر پیشرفت CKD را پیش‌بینی کنند. پیش از این CKD تنها براساس GFR مرحله‌بندی می‌شد. با توجه به

است که مواد محلول را از طریق پاکسازی همرفتی و انتشاری برداشت می‌کند. همودیالیز به‌طور تبیین به مدت ۳-۴ ساعت در روز، ۳ تا ۴ بار در هفته، انجام می‌شود و شایع‌ترین شکل درمان جایگزینی کلیه در موارد AKI است. یکی از عوارض عمده همودیالیز افت فشارخون به‌ویژه در بیماران به شدت بدحال است.

روش‌های مداوم داخل عروقی در اوایل دهه ۱۹۸۰ جهت درمان بیمارانی که از لحاظ همودینامیکی ناپایدار بودند به کار برده شد و فاقد عوارضی چون القاء سریع جابجایی حجم، اسمولاریته، و الکترولیت‌ها است که از مشخصات همودیالیز متناوب هستند. درمان مداوم جایگزینی کلیه (CRRT) می‌تواند با پاکسازی همرفتی [هموفیلتراسیون مداوم وریدی - وریدی یا (CVVH)] انجام شود، که در آن حجم زیادی از آب پلاسما (و مواد محلول همراه) از خلال غشاء نیمه‌تراوا تحت تأثیر فشار هیدروستاتیک با قدرت عبور داده می‌شوند؛ سپس آب پلاسما با یک محلول فیزیولوژیک کریستالوئیدی جایگزین می‌گردد. CRRT همچنین می‌تواند به روش پاکسازی انتشاری [همودیالیز مداوم وریدی - وریدی (CVVHD)] انجام شود، که یک تکنولوژی شبیه به همودیالیز است ولی سرعت جریان خون و مایع دیالیز در آن پایین‌تر است. یک درمان ترکیبی جهت دستیابی به بعضی از فواید CRRT بدون نیاز به پرسنل ۲۴ ساعته جهت انجام این درمان، هر دو روش پاکسازی انتشاری و همرفتی را با هم ترکیب می‌کند [همودیالیز فیلتراسیون مداوم وریدی - وریدی (CVVHDF)]. برخی پزشکان شیوه دیالیز آهسته با کارایی - پایین (SLED)^۱ یا دیالیز طولانی مدت روزانه (EDD)^۲ را ترجیح می‌دهند. در این روش درمانی، جریان خون و مایع دیالیز بیشتر از CVVHD است، اما زمان درمان به ۱۲ ساعت یا کمتر کاهش می‌یابد.

دوز مناسب دیالیز در موارد AKI مشخص نیست. همودیالیز متناوب روزانه و CRRT در مقادیر بالا از نظر بهبودی کلیوی یا میزان بقاء فواید اثبات شده‌ای نداشته‌اند، اما در هر حال باید مراقب بود تا درمان، کمتر از حد لازم نباشد. مطالعات نتوانسته‌اند برتری درمان‌های مداوم را نسبت به درمان‌های متناوب ثابت کنند. در صورت دسترسی، CRRT اغلب در بیماران دچار ناپایداری شدید همودینامیک، ادم مغزی، یا افزایش حجم قابل توجه ترجیح داده می‌شود.

1- slow low-efficiency dialysis

2- Extend daily dialysis

3- End-stage renal disease

4- chronic kidney disease

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

شکل ۱-۳۳۵. طبقه‌بندی پیامدهای جهانی بیماری پیش‌رونده کلیوی (KDIGO) بیماری مزمن کلیوی (CKD). شدت درجه رنگ از سبز تا قرمز خطر رو به افزایش و پیشرفت CKD را نمایش می‌دهد.

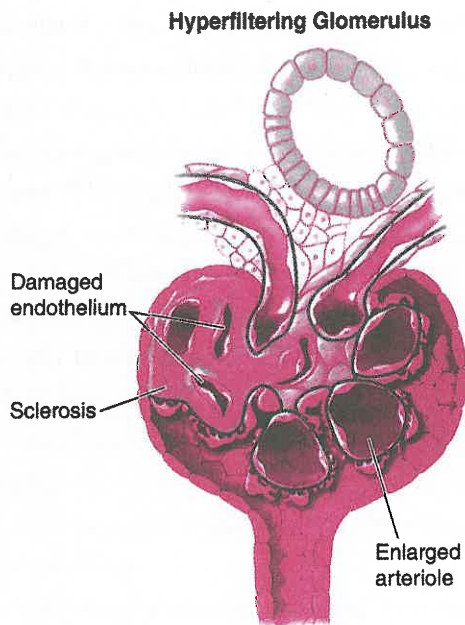
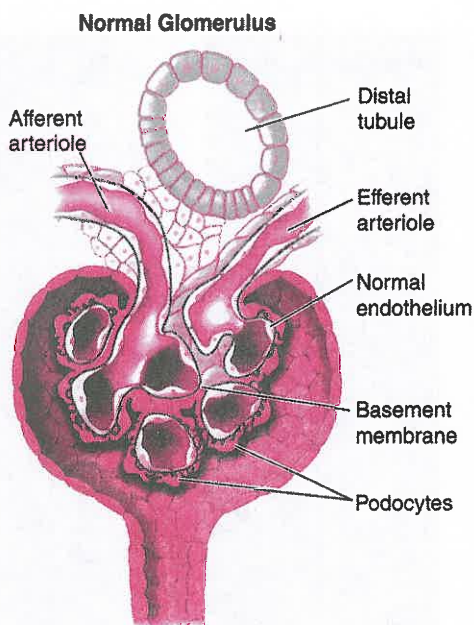
پاتوفیزیولوژی بیماری مزمن کلیوی

پاتوفیزیولوژی CKD دو مجموعه وسیع از مکانیسم‌های آسیب را در بر می‌گیرد: (۱) مکانیسم‌های آغازگر اختصاصی برای سبب‌شناسی زمینه‌ای (مثل اختلالات ژنتیکی مشخص در تکامل یا انسجام کلیه، رسوب کمپلکس‌های ایمنی و التهابی در انواع خاص گلودرولونفریت، یا مواجهه با سموم در بیماری‌های خاص لوله‌های کلیوی و بافت بینابینی و (۲) مجموعه‌ای از مکانیسم‌های پیش‌رونده شامل هیپرفیلتراسیون و هیپرتروفی نفرون‌های قادر به حیات باقیمانده که پیامدی شایع به دنبال کاهش طولانی‌مدت توده کلیوی، صرف‌نظر از عامل سبب‌شناختی آن می‌باشند (فصل ۳۳۳-ع). پاسخ به کاهش تعداد نفرون‌ها، توسط هورمون‌های وازواکتیو، سیتوکین‌ها، عوامل رشد میانجی‌گری می‌گردد. در نهایت این سازگاری‌های کوتاه‌مدت، یعنی

اینکه خطر بدتر شدن عملکرد کلیوی به شدت با میزان آلبومینوری مرتبط است، بنابراین آلبومینوری نیز در طبقه‌بندی وارد شده است.

فرآیند پاتوفیزیولوژیک، تطابق، تظاهرات بالینی، و مداخلات درمانی مرتبط با CKD در این فصل مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.

واژه نامیدکننده بیماری کلیوی مرحله نهایی^۱، مرحله‌ای از CKD را معرفی می‌کند که تجمع سموم، مایع، و الکترولیت‌هایی که به صورت طبیعی توسط کلیه دفع می‌گردند، به سندرم اورمی ختم می‌گردد. این سندرم به مرگ منتهی می‌گردد، مگر اینکه سموم با درمان جایگزینی کلیوی، با استفاده از دیالیز یا پیوند کلیه، دفع گردند. مداخلات اخیر در فصل‌های ۳۳۶ و ۳۳۷ توضیح داده شده‌اند. در این فصل بیماری کلیوی مرحله نهایی با عبارت CKD مرحله ۵، جایگزین شده است.



شکل ۲-۳۳۵. سمت چپ: نمای ساختار طبیعی گlomerولی. راست: تغییرات ثانویه گlomerولی که با کاهش تعداد نفرون‌ها مرتبط است شامل بزرگی فضای داخل مجرای مویرگی و چسبندگی‌های کانونی، که به نظر می‌رسد در نتیجه پاسخ‌های جبرانی هیپرفیلتراسیون و هیپرتروفی در نفرون‌های باقیمانده ایجاد می‌شود.

خودایمنی، سن بالا، نژاد سیاه، سابقه خانوادگی بیماری کلیوی، سابقه دوره حاد آسیب کلیوی، و حضور پروتئینوری، ته‌نشست ادراری غیرطبیعی، یا اختلالات ساختمانی سیستم ادراری.

بسیاری از انواع نادر و ارثی CKD که از الگوی توارثی مندلی پیروی می‌کنند، اغلب به عنوان بخشی از یک سندرم سیستمیک رخ می‌دهند، شایع‌ترین بیماری در این گروه کلیه پلی‌کیستیک اتوزوم غالب است. علاوه بر این تحقیقات اخیر در خصوص زمینه ژنتیکی استعداد ابتلا به بیماری‌های ترکیبی شایع (فصل ۸۲) انواعی از توالی‌های DNA را در برخی از نواحی ژنتیکی مشخص کرده‌اند که با انواع شایع CKD مرتبط هستند. مثال بارز این گروه، یافتن گونه‌های آللیک ژن *APOL1* در نژاد آفریقایی غربی است که با چند برابر بودن شیوع چند علت سبب‌شناختی خاص CKD غیر دیابتیک (نظیر گlomerولو اسکلروز قطعه‌ای کانونی) نسبت به موارد مشاهده شده در آفریقایی‌ها و سفیدپوستان آمریکا

هیپرتروفی و هیپرفیلتراسیون، سبب ناسازگاری می‌شوند چون افزایش فشار و جریان، در نفرون فرد را مستعد برهم‌ریختن ساختار گlomerولی، عملکرد غیرطبیعی سلول‌های پادار^۱، و از هم‌گسیختن سد فیلتراسیون می‌کند که آن نیز به اسکلروز و تخریب نفرون‌های باقی‌مانده منجر می‌شود (شکل ۲-۳۳۵). به نظر می‌رسد افزایش فعالیت محور رنین - آنژیوتانسین (RAS)، هم در هیپرفیلتراسیون تطبیقی آغازین و هم در هیپرتروفی ناسازگارانه بعدی و اسکلروز کمک می‌کند. این فرآیند توضیح می‌دهد که چرا کاهش توده کلیوی به علت یک آسیب منفرد، ممکن است به کاهش پیش‌رونده عملکرد کلیه در طی سال‌های بعد بیانجامد (شکل ۳-۳۳۵).

شناسایی عوامل خطر ساز و مرحله‌بندی CKD

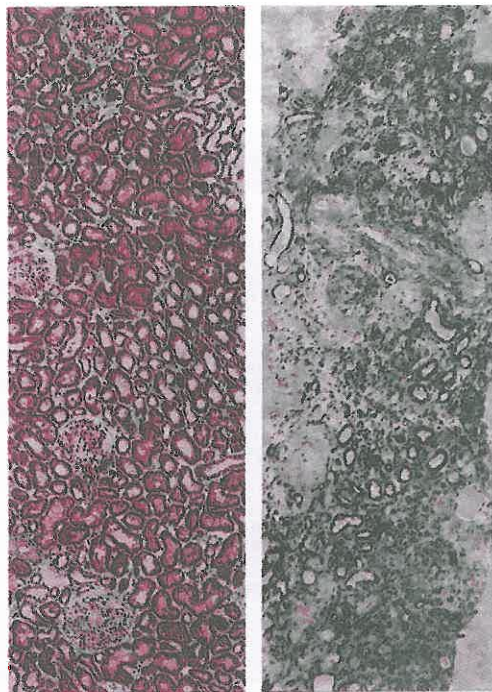
شناخت عواملی که خطر ابتلا به CKD را افزایش می‌دهند، حتی در افرادی که GFR طبیعی دارند مهم است. عوامل خطر ساز عبارت‌اند از پایین بودن وزن هنگام تولد، چاقی دوران کودکی، افزایش فشارخون، دیابت شیرین، بیماری

گروه تبادل جزوات پزشکی

70 mL/min به ازای $1/73 \text{ m}^2$ از سطح بدن در سن ۷۰ سالگی می‌رسد. اگرچه به موازات افزایش GFR کاهش می‌یابد، GFR پایین‌تر از آن نشانه‌ای از دست رفتن حقیقی عملکرد کلیه با تمامی توضیحات موجود در مرحله‌بندی CKD است. متوسط GFR در زنان از مردان کمتر است. به عنوان مثال خانمی در دهه هفتم زندگی خود با کراتینین سرمی طبیعی، ممکن است GFR، 50 mL/min به ازای $1/73 \text{ m}^2$ داشته باشد. بنابراین، حتی افزایش خفیف در غلظت کراتینین سرم [مثلاً $(1/5 \text{ mg/dL}) (130 \mu\text{m.L})$ در بیشتر موارد نشانگر کاهش اساسی در GFR است.

معادلات به کار رفته جهت تخمین GFR تنها در صورتی معتبر هستند که بیماران شرایط پایداری داشته باشند، به این معنا که کراتینین سرم طی روزها نه دچار افت شود و نه بالا برود.

اندازه‌گیری آلبومینوری نیز برای پایش آسیب نفرون و پاسخ به درمان در اشکال زیادی از CKD، به‌ویژه بیماری‌های مزمن گلوMERولی کمک‌کننده است. با وجودی که جمع‌آوری دقیق ادرار ۲۴ ساعته، روش استاندارد برای ارزیابی آلبومینوری است، اندازه‌گیری نسبت آلبومین به کراتینین در یک نمونه ادرار صبحگاهی، اغلب عملی‌تر است و به خوبی با نتایج جمع‌آوری‌های ادرار ۲۴ ساعته مطابقت دارد اما همواره این‌گونه نیست. میکروآلبومینوری (شکل ۱-۳۳۵ و مرحله ۲) به دفع مقادیری از آلبومین گفته می‌شود که قابل شناسایی توسط آزمون نواری یا اندازه‌گیری‌های معمول پروتئین ادراری نیست. این آزمایش یک آزمون غربالگری خوب برای شناسایی زودرس بیماری کلیوی است و شاید نتوان آن را شاخصی برای وجود بیماری عروق کوچک در نظر گرفت. اگر بیماری دچار دفع مقادیر زیاد آلبومین است، دلیلی برای انجام ارزیابی میکروآلبومینوری برای وی وجود ندارد. مراحل ۱ و ۲ CKD معمولاً با هیچ علامتی که از کاهش GFR برخاسته باشد همراه نیستند. اگر افت GFR به مراحل ۳ و ۴ پیشرفت کند، عوارض بالینی و آزمایشگاهی CKD، برجسته‌تر می‌شوند. در حقیقت تمامی سیستم‌های عضوی بدن درگیر می‌شوند، ولی بارزترین عوارض عبارت‌اند از کم‌خونی و حالت خستگی‌پذیری آسان ناشی از آن؛ کاهش اشتها با سوءتغذیه پیش‌رونده؛ اختلالات فسفر، کلسیم، و هورمون‌های تنظیم‌کننده مواد معدنی مانند $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ و ۱ (کلسی‌تریول)، هورمون پاراتیروئید (PTH) و فاکتور رشد



شکل ۳-۳۳۵. چپ: فتومیکروگراف با قدرت پایین از یک کلیه طبیعی نشان‌دهنده گلوMERول‌های طبیعی و سیستم لوله‌ای بینابینی سالم بدون فیبروز. راست: فتومیکروگراف با قدرت پایین از یک کلیه با بیماری مزمن کلیوی که همراه با اسکروز تعداد زیادی از گلوMERول‌ها و فیبروز لوله‌ای بینابینی شدید است.

مرتبط است. به نظر می‌رسد شیوع بالا در جمعیت آفریقای غربی، یک تحول تکاملی است، که در برابر پاتوژن‌های منطقه حاره نقش محافظتی دارد. همانند سایر بیماری‌های شایع دارای یک جزء توارثی، یک عامل برانگیزاننده محیطی (از جمله یک عامل بیماری‌زای ویروسی) لازم است تا خطر ژنتیکی را مبدل به بیماری کند.

برای مرحله‌بندی CKD، لازم است به جای اعتماد بر غلظت کراتینین سرم GFR تخمین زده شود (جدول ۱-۳۳۵). بسیاری از آزمایشگاه‌ها، اکنون GFR تخمین زده شده یا e-GFR را با استفاده از یکی از این معادلات گزارش می‌کنند. به‌طور طبیعی GFR با افزایش سن افت می‌کند و میانگین افت هر ساله آن حدود 1 mL/min در هر سال به ازای $1/73 \text{ m}^2$ سطح بدن است به‌طوری که از حداکثر خود (تقریباً 120 mL/min به ازای $1/73 \text{ m}^2$ سطح بدن) به مقدار

و ۲ مبتلا هستند. تخمین زده می‌شود که ۴/۵ درصد دیگر از جمعیت آمریکا به مراحل ۳ و ۴ CKD مبتلا هستند. **جدول ۳۳۵-۲** پنج گروه از شایع ترین علل CKD را نشان می‌دهد، که روی هم رفته مسؤول بیش از ۹۰٪ موارد CKD در سراسر دنیا می‌باشند. شیوع نسبی هر گروه براساس مناطق جغرافیایی متفاوت است. شایع ترین علت CKD در آمریکای شمالی و اروپا، نفروپاتی دیابتی است و در بیشتر مواقع ثانویه به دیابت شیرین نوع ۲ می‌باشد. افرادی که به تازگی تشخیص CKD در آنها مطرح شده است اغلب با فشارخون بالا نیز تظاهر می‌کنند. در مواقعی که هیچ مدرکی دال بر وجود بیماری‌های گلوبولوی و یا لوله‌ای بینابینی کلیوی وجود ندارد، CKD اغلب به فشارخون بالا نسبت داده می‌شود. در هر حال اکنون تمایل بر این است که این افراد را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد: گروه اول افرادی هستند که به صورت زمینه‌ای مبتلا به بیماری‌های گلوبولوی خاموش می‌باشند مانند گلوبولواسکلروز کانونی - قطعه‌ای، بدون تظاهرات آشکار نفروتیک یا نفریتیک بیماری گلوبولوی (فصل ۳۳۸). گروه دوم افرادی هستند که در آنها نفرواسکلروز پیشرونده و فشارخون بالا معادل کلیوی یک بیماری سیستمیک عروقی است، که اغلب عروق کوچک و بزرگ در قلب و مغز را نیز درگیر می‌کند. این حالت اخیر به‌ویژه در سنین بالا به‌طور شایعی دیده می‌شود، که در آنها ایسکمی مزمن کلیوی به عنوان علت CKD ممکن است کمتر مورد توجه قرار گیرد. افزایش بروز CKD در افراد مسن، تا حدی به کاهش مرگ و میر از عوارض قلبی و مغزی بیماری عروقی آترواسکلروزی در این افراد نسبت داده می‌شود چرا که بخش بزرگ تری از جمعیت زنده می‌مانند و در نهایت دچار تظاهرات جزء کلیوی بیماری عروقی فراگیر بدن می‌شوند. به جز این، باید پذیرفت که بخش عمده چنین بیمارانی که مبتلا به مراحل اولیه CKD هستند، به دلیل عوارض قلبی عروقی و مغزی عروقی بیماری عروقی و از پای درخواهند آمد، پیش از آنکه به مراحل پیشرفته CKD برسند. بنابراین حتی کاهش جزئی GFR یا وجود آلبومینوری، هم‌اکنون به عنوان عامل خطر ساز اصلی برای ابتلا به بیماری قلبی - عروقی شناخته می‌شود.

پاتوفیزیولوژی و بیوشیمی اورهی

گرچه غلظت‌های سرمی اوره و کراتینین برای سنجش ظرفیت دفعی کلیه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، تجمع این

جدول ۳۳۵-۱ معادلات توصیه شده جهت تخمین GFR بر اساس غلظت کراتینین سرم (Scr)، سن، جنس، نژاد و وزن فرد

۱. معادله به دست آمده از مطالعه بر روی تعدیل رژیم غذایی در بیماری کلیوی

GFR تخمین زده شده (ملی‌لیتر/دقیقه به ازای هر ۱/۷۳ متر مربع از سطح بدن) = $173 \times (Scr)^{-1.154} \times (سن)^{-0.203}$
در زنان ضربدر ۰/۷۴۲ شود
در نژاد آفریقایی ضربدر ۱/۲۱ شود

۲. معادله CKD-EPI
س $GFR \times 0.993 = 141 \times (Scr/K)^a \times (حداقل \times (Scr/K)^a)$
در زنان ضربدر ۱/۰۱۸ می‌شود
در نژاد آفریقایی ضربدر ۱/۱۵۹ می‌شود
وقتی Scr غلظت کراتینین سرم بر حسب mg/dL باشد، K برای زنان ۰/۷ است و برای مردان ۰/۹ است، a برابر ۰/۳۲۹ - برای زنان و ۰/۴۱۱ - برای مردان است.

CKD-EPI، جمعیت اپیدمیولوژی بیماری مزمن کلیوی

فیبروبلاستی ۲۳ (FGF-23)؛ و اختلالات سدیم، پتاسیم، آب، و هومئوستاز اسید-باز. بسیاری از بیماران، خصوصاً افراد مسن، مقادیر eGFR منطبق با مرحله ۲ یا ۳ CKD دارند. با این حال اکثریت این افراد بدتر شدن وضعیت عملکرد کلیه را تجربه نمی‌کنند. توصیه می‌شود پزشکان مسؤول سطح اول مراقبت، آزمایشات عملکرد کلیوی را تکرار نمایند، و در صورتی که عملکرد پایدار و بدون وجود پروتئینوری بود، می‌توانند مراقبت بیماران را در این شرایط به عهده بگیرند. در هر حال در صورتی که شواهدی از کاهش GFR، فشارخون بالای کنترل نشده، یا پروتئینوری وجود داشت، بهتر است بیمار را به یک متخصص بیماری‌های کلیه (نفرولوژیست) ارجاع دهند. اگر بیمار به مرحله ۵ CKD پیشرفت کند، سموم تجمع می‌یابند، به‌طوری که بیماران معمولاً اختلال بارز در فعالیت‌های زندگی روزمره، سلامت، وضعیت تغذیه‌ای، و هومئوستاز آب و الکترولیت پیدا می‌کنند و سرانجام گرفتار سندرم اورمی می‌شوند.

بیمب‌اشناسی و اپیدمیولوژی

از اطلاعات بررسی جمعیتی حدس زده می‌شود که حداقل ۶٪ جمعیت بالغ ایالات متحده، به بیماری مزمن کلیوی مرحله ۱

جدول ۲-۳۳۵	علل سبب شناختی منجرشونده به CKD ^a
نفروپاتی دیابتی گلوومرولونفریت	
CKD مرتبط با فشارخون بالا (شامل بیماری‌های عروقی و ایسکمیک کلیه و بیماری گلوومرولی اولیه همراه با فشارخون بالا)	
بیماری کلیه پلی‌کیستیک انوزوم غالب	
سایر موارد نفروپاتی لوله‌ای - بنبابینی و کیستیک	
^a میزان بروز هر گروه برحسب نژاد و منطقه جغرافیایی متغیر است.	

همراه با سایر واکنش‌دهنده‌های فاز حاد شناسایی می‌شوند، در حالی که سطوح واکنش‌دهنده‌های حاد به اصطلاح منفی، مثل آلبومین و فتوئین (fetuin) همزمان با کاهش پیشرونده GFR کاهش می‌یابد. بنابراین التهاب مرتبط با CKD ایجاد سندرم سوءتغذیه - التهاب - آترواسکلروز / کلسیفیکاسیون مهم است و این سندرم به نوبه خود به تسریع بیماری عروقی و هم‌ابتلائی^۲ همراه با بیماری کلیوی پیشرفته کمک می‌کند.

به‌طور خلاصه، پاتوفیزیولوژی سندرم اورمی را می‌توان به تظاهراتی در سه حوزه اختلال عملکرد تقسیم کرد: (۱) موارد ناشی از تجمع مواد سمی که در حالت طبیعی توسط کلیه دفع می‌شوند، شامل محصولات متابولیسم پروتئین؛ (۲) مواردی که متعاقب از دست رفتن سایر عملکردهای کلیوی مثل هومئوستاز آب و الکترولیت و تنظیم هورمونی روی می‌دهند؛ (۳) التهاب سیستمیک پیشرونده و پیامدهای تغذیه‌ای و عروقی آن.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی بیماری کلیوی مزمن و اورمی

اورمی در حقیقت به اختلال عملکرد همه اعضا و سیستم‌ها منتهی می‌گردد. دیالیز مزمن می‌تواند بروز و شدت بسیاری از این اختلالات را کاهش دهد، تا جایی که تظاهرات آشکار و رنگارنگ اورمی، به میزان زیادی در شرایط بهداشتی پیشرفته محو شده‌اند. با این حال حتی دیالیز درمانی ایده‌آل نیز یک درمان جایگزینی مؤثر کلیه محسوب نمی‌شود، زیرا بعضی عوارض حاصل از اختلال عملکرد کلیه به دیالیز پاسخ نمی‌دهند.

اختلالات اسید-باز و مایع و الکترولیت

هومئوستاز آب و سدیم در بیشتر بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مزمن (CKD) پایدار، محتوای آب و سدیم تام بدن، به میزان کمی افزایش یافته است، گرچه ممکن است در معاینه بالینی این موضوع پدیدار نباشد. در شرایط طبیعی عملکرد کلیوی، بازجذب لوله‌ای سدیم و آب تراوش شده، به گونه‌ای تنظیم می‌شود که دفع ادراری با دریافت تناسب دارد. بسیاری از اشکال بیماری کلیوی (مثل گلوومرولونفریت) این تعادل را می‌شکنند تا جایی که دریافت خوراکی سدیم از دفع ادراری

دو مولکول به خودی خود، مسؤول بسیاری از علائم و نشانه‌های مشخصه سندرم اورمی در نارسایی کلیوی پیشرفته نمی‌باشد. صدها مورد از سمومی که در نارسایی کلیوی تجمع می‌یابند در سندرم اورمی مقصر شناخته شده‌اند. اینها شامل ترکیبات محلول در آب، هیدروفوبیک آب‌گریز^۱، متصل به پروتئین، دارای بار، و بدون بار می‌باشند. گروه‌های دیگر محصولات دفعی نیتروژنی شامل ترکیبات گوآنیدینو، اورات‌ها و هیپورات‌ها، محصولات متابولیسم اسید نوکلئیک، پلی‌آمین‌ها، میواینوزیتول، فنول‌ها، بنزوات‌ها، و ایندول‌ها می‌باشند. بنابراین واضح است که باید غلظت‌های سرمی اوره و کراتینین در نظر گرفته شوند، زیرا به سادگی قابل اندازه‌گیری‌اند، اما اینکه آنها را نماینده تمام ترکیبات فوق دانسته و فقط به پایش سطوح اوره و کراتینین در بیمار مبتلا به اختلال عملکرد کلیه بسنده کنیم، ساده‌انگاری بیش از حد درباره وضعیت اورمی است.

سندرم اورمیک و بیماری مرتبط با اختلال پیشرفته کلیوی، پدیده‌ای فراتر از نارسایی دفعی کلیوی را در بر می‌گیرد. مجموعه‌ای از عملکردهای درون‌ریز و متابولیک که به صورت طبیعی توسط کلیه‌ها انجام می‌شوند نیز دچار آسیب یا سرکوب می‌گردند که به کم‌خونی، سوءتغذیه، و متابولیسم غیرطبیعی کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها، و پروتئین‌ها می‌انجامد. به علاوه در CKD، سطوح پلاسمایی هورمون‌های بسیاری شامل PTH، FGF-23، انسولین، گلوکاگون، هورمون‌های استروئیدی شامل ویتامین D و هورمون‌های جنسی، و پرولاکتین دستخوش تغییر می‌شوند که به دلیل کاهش دفع، کاهش تحریک، یا تنظیم غیرطبیعی است. در نهایت، CKD با بدتر شدن التهاب سیستمیک مرتبط است. افزایش سطح پروتئین واکنشی C (CRP)

همنوستاز پتاسیم: در بیماری مزمن کلیوی، افت GFR لزوماً با دفع پتاسیم ادراری که به طور عمده با واسطه ترشح وابسته به آلدسترون در نفرون دیستال انجام می‌گیرد، همراه نیست. مکانیسم دفاعی دیگر در برابر احتباس پتاسیم در این بیماران، افزایش دفع پتاسیم در دستگاه گوارشی می‌باشد. با وجود این دو واکنش همنوستاتیک، ممکن است هیپرکالمی ممکن است در شرایط خاص بروز کند. این شرایط شامل افزایش دریافت پتاسیم در رژیم غذایی، کاتابولیسم پروتئین، همولیز، خونریزی، انتقال گلبول‌های قرمز کهنه، و اسیدوز متابولیک می‌باشند. به علاوه مجموعه‌ای از داروها می‌توانند دفع کلیوی پتاسیم را مهار کنند و سبب هیپرکالمی شوند. مهم‌ترین این داروها عبارت‌اند از مهارکننده‌های RAS و اسپیرنولاکتون و سایر دیورتیک‌های حفظ‌کننده پتاسیم مثل آمیلوراید، اپرنون^۱، و تریامترن.

علل خاصی از بیماری مزمن کلیوی (CKD) می‌توانند همراه با برهم‌خوردن شدیدتر و زودهنگام‌تر مکانیسم‌های ترشحی پتاسیم در نفرون دیستال، همراه باشند که با افت GFR متناسب نیست. اینها عبارت‌اند از شرایطی که همراه هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک می‌باشند نظیر دیابت، و آن دسته از بیماری‌های کلیوی که به طور ترجیحی نفرون دیستال را تحت تأثیر قرار می‌دهند مانند اوروپاتی انسدادی و نفروپاتی سلول داسی.

هیپوکالمی در CKD شایع نیست و معمولاً نشان‌دهنده کاهش شدید دریافت پتاسیم غذایی، به‌ویژه در همراهی با درمان بیش از حد دیورتیکی یا از دست رفتن گوارشی هم‌زمان آن می‌باشد. کاربرد مکمل‌های پتاسیم و دیورتیک‌های حفظ‌کننده پتاسیم در بیماران دچار اختلال عملکرد کلیوی می‌تواند خطرناک باشد و باید با افت GFR به شدت مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد.

اسیدوز متابولیک: اسیدوز متابولیک اختلالی شایع در CKD پیشرفته است. اکثریت بیماران هنوز می‌توانند ادرار را اسیدی کنند، اما آمونیم کمتری تولید می‌کنند و بنابراین نمی‌توانند مقدار طبیعی پروتون را در ترکیب با این بافر ادراری دفع کنند. هیپرکالمی، اگر وجود داشته باشد، تولید آمونیم را بیشتر کاهش می‌دهد. ترکیب هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک

آن پیشی می‌گیرد و به احتباس سدیم و افزایش حجم مایع خارج‌سلولی (ECFV) وابسته به آن می‌انجامد. این افزایش حجم ممکن است به افزایش فشارخون کمک کند که خود می‌تواند آسیب نفرون را تسریع کند. تا زمانی که دریافت آب از ظرفیت پاکسازی (کلیرانس) آن فراتر نرفته است، افزایش ECFV ایزوتونیک خواهد ماند و غلظت پلاسمایی سدیم بیمار تغییر نخواهد کرد (فصل ۳۳۳). هیپوناترمی در بیماران CKD شایع نیست، ولی در صورت وجود اغلب به محدودیت آب پاسخ می‌دهد. اگر بیمار شواهد افزایش ECFV (ادم محیطی، و گاهی افزایش فشارخون که به خوبی به درمان پاسخ نمی‌دهد) داشته باشد، باید به وی توصیه شود محدودیت نمک را رعایت کند. دیورتیک‌های تیازیدی در مراحل ۳-۵ CKD، استفاده محدودی دارند، تجویز دیورتیک‌های قوس‌هنگام شامل فروسماید، بومتانید، یا تورسماید (torsemide) ممکن است مورد نیاز باشد. مقاومت به دیورتیک‌های قوس در CKD اغلب استفاده از دوزهای بالاتر را نسبت به آنچه در بیماران با کارکرد کلیوی طبیعی تر استفاده می‌شود، ضروری می‌سازد. ترکیب دیورتیک‌های قوس با متولازون، که هم‌انتقال‌دهنده سدیم - کلرید را در لوله پیچیده دیستال مهار می‌کند، می‌تواند به دفع کلیوی نمک کمک کند. در CKD پیشرفته، ادامه مقاومت به دیورتیک همراه با ادم و افزایش فشارخون بالای غیرقابل درمان ممکن است اندیکاسیونی برای شروع دیالیز باشد.

علاوه بر مشکلات همراه با دفع آب و نمک، بعضی بیماران مبتلا به CKD ممکن است مشکلاتی در حفظ آب و سدیم از طریق کلیه داشته باشند. وقتی علتی خارج کلیوی برای از دست رفتن مایع نظیر از دست رفتن مایع از دستگاه گوارش وجود داشته باشد، ممکن است این بیماران به علت ناتوانی کلیه نارسا در باز یافت کافی سدیم پالایش شده، مستعد کاهش ECFV باشند. به علاوه، کاهش ECFV، خواه به علت از دست رفتن گوارشی یا درمان بی‌رویه با دیورتیک، می‌تواند عملکرد کلیه را با مبنای کاهش خون‌رسانی یا یک پایه «پره‌رنال» بیشتر تضعیف کند و به نارسایی کلیوی «حاد روی مزمن» بیانجامد. در این شرایط، احیاء محتاطانه حجم با نرمال سالین ممکن است ECFV را به میزان طبیعی بازگرداند و عملکرد کلیوی را، بدون نیاز به دیالیز، به سطح پایه بازگرداند.

به محدودیت غذایی پتاسیم، پرهیز از مکمل‌های پتاسیم (شامل منابع مخفی مثل جایگزین‌های نمک غذا) یا داروهای حفظ‌کننده پتاسیم (به‌ویژه مهارکننده‌های ACE یا ARBs)، و استفاده از دیورتیک‌های دفع‌کننده پتاسیم پاسخ می‌دهد. دیورتیک‌های دفع‌کننده پتاسیم دفع ادراری پتاسیم را تحریک می‌کنند در حالی که رزین‌های متصل‌شونده به پتاسیم مثل رزونیوم کلسیم یا سدیم پلی‌استیرن می‌توانند از دست رفتن پتاسیم از راه گوارش را بیشتر کنند و ممکن است بروز هیپرکالمی را کاهش دهند. هیپرکالمی مقاوم به درمان، اندیکاسیونی (گرچه ناشایع) برای شروع دیالیز در بیمار CKD است. اسیدوز لوله‌ای کلیوی و اسیدوز متابولیک همراه با شکاف آنیونی متعاقب آن در CKD پیش‌رونده، به مکمل قلیایی، که به‌طور تیپیک بیکربنات سدیم است، پاسخ می‌دهد. مطالعات اخیر مطرح می‌کنند که این جایگزینی باید وقتی که غلظت بیکربنات سرم به زیر $20-23 \text{ mmol/L}$ سقوط می‌کند، در نظر قرار گیرد تا از وضعیت کاتابولیک پروتئین که حتی با درجات خفیف اسیدوز متابولیک دیده می‌شود، اجتناب گردد و سیر پیشرفت CKD را آهسته کند.

اختلالات متابولیسم کلسیم و فسفات

عوارض اصلی اختلالات متابولیسم کلسیم و فسفات در CKD، در اسکلت و بستر عروقی رخ می‌دهد و گاهی درگیری شدید بافت‌های نرم خارج استخوانی را در پی دارد. احتمالاً اختلالات بازگردش^۲ استخوانی و اختلالات کلسیفیکاسیون بافت نرم و عروق به یکدیگر مرتبط می‌باشند (شکل ۳۳۵-۳).

هیپرکلرمیک اغلب حتی در نخستین مراحل CKD (مرحله ۱-۳) در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی یا در افرادی که مبتلا به بیماری لوله‌ای - بینابینی غالب یا اوروپاتی انسدادی هستند، دیده می‌شود. این یک اسیدوز متابولیک فاقد شکاف آنیونی است.

با بدتر شدن کارکرد کلیوی، دفع ادراری تام خالص روزانه اسید معمولاً محدود به $30-40 \text{ mmol}$ می‌شود، و سپس آنیون‌های اسیدهای ارگانیک احتیاس یافته می‌توانند به یک اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی منتهی گردند. بنابراین اسیدوز متابولیک فاقد شکاف آنیونی که می‌توان در مراحل زودرس تر CKD مشاهده کرد، ممکن است با اضافه شدن یک اسیدوز متابولیک دارای شکاف آنیونی در اثر پیشرفت CKD، عارضه‌دار گردد. در بیشتر بیماران، اسیدوز متابولیک خفیف است؛ pH به ندرت کمتر از 7.35 است و معمولاً می‌توان آن را با مکمل سدیم بیکربنات خوراکی اصلاح کرد. مطالعات حیوانی و انسانی مطرح ساخته‌اند که حتی خفیف‌ترین درجات اسیدوز متابولیک، ممکن است با ایجاد کاتابولیسم پروتئین همراه گردد. مکمل‌های قلیایی ممکن است باعث کاهش وضعیت کاتابولیک و روند پیشرفت CKD شوند و باید وقتی که غلظت بیکربنات سرم به زیر $20-23 \text{ mmol/L}$ می‌رسد، تجویز شوند. به دلیل افزایش بار هم‌زمان سدیم در اثر این درمان، توجه دقیق به وضعیت حجمی و نیاز به داروهای دیورتیک ضروری است.

اختلالات اسید - باز، مایع و الکترولیت

درمان

تظاهرات استخوانی CKD اختلالات اصلی بیماری استخوان را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد گروه اول شامل مواردی است که با بازگردش زیاد استخوانی و افزایش سطح PTH همراه هستند (شامل استئیت فیبروزدهنده کیستی^۱، ضایعه کلاسیک هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه) و گروه دوم شامل اختلالات همراه با بازگردش پایین استخوانی و سطح پایین یا طبیعی PTH (بیماری استخوان ناپویا و استئومالاسی) می‌باشد.

محدودیت دریافت غذایی نمک و استفاده از دیورتیک‌های قوس هنله، گاهی در ترکیب با منولازون، ممکن است برای حفظ حجم طبیعی مایعات بدن^۱ لازم باشد. برعکس، محدودیت بیش از حد نمک یا استفاده از دیورتیک می‌تواند به کمبود ECFV و تسریع افت بیشتر در GFR منتهی گردد. در موارد نادری که بیمار نفروپاتی از دست‌دهنده نمک دارد، ممکن است به رژیم غنی از سدیم یا مکمل نمک نیاز باشد. محدودیت آب، تنها اگر هیپوناترمی وجود داشته باشد، توصیه می‌گردد. افزایش ECFV مقاوم به درمان، با وجود محدودیت نمک غذا و درمان دیورتیکی، ممکن است اندیکاسیونی برای شروع درمان جایگزینی کلیوی باشد. هیپرکالمی اغلب

1- euvolemia

2- turnover

3- osteitis fibrosa cystica

تومورهای قهوه‌ای، سندرم‌های فشردگی، و مقاومت به ایتروپوتین که تا حدی مربوط به فیبروز مغز استخوان است، می‌باشند. علاوه بر این، PTH به نوبه خود یک سم اورمیک می‌باشد و سطوح بالای آن با ضعف عضلانی، فیبروز عضله قلبی، و علائم عمومی غیراختصاصی همراه است.

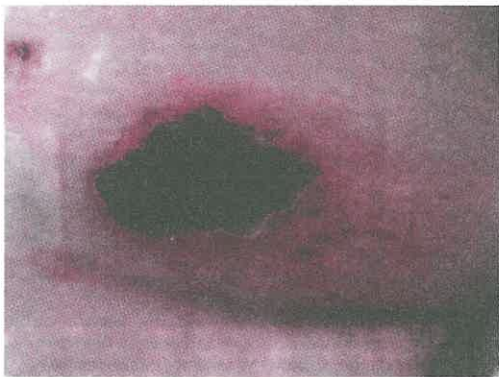
بیماری استخوان با بازگردش کم^۲ را می‌توان به دو گروه تقسیم‌بندی کرد که عبارت‌اند از بیماری استخوان ناپویا و استئومالاسی. شیوع بیماری استخوان ناپویا، به‌ویژه در میان دیابتی‌ها و سالمندان رو به افزایش است. این بیماری با کاهش حجم استخوان و معدنی‌سازی استخوان مشخص می‌گردد و ممکن است از سرکوب زیاد از حد تولید PTH، التهاب مزمن، یا هر دو ناشی شده باشد. سرکوب PTH می‌تواند به علت استفاده از ترکیبات ویتامین D یا مواجهه زیاد از حد با کلسیم به دلیل استفاده از داروهای کلسیم‌دار جاذب فسفات یا محلول‌های دیالیزی با کلسیم بالا باشد. عوارض بیماری استخوان ناپویا شامل افزایش بروز شکستگی، درد استخوانی و همراهی با افزایش کلسیفیکاسیون عروقی و قلبی می‌باشد. گاهی کلسیم در بافت نرم به صورت سفتی‌های بزرگی رسوب می‌کند که "کلسینوز توموری" نام دارد (شکل ۴-۳۳۵).

کلسیم، فسفر و سیستم قلبی عروقی شواهد اپیدمیولوژیک اخیر، همراهی شدیدی بین هیپر فسفاتمی و افزایش مرگ‌ومیر قلبی - عروقی در بیماران مرحله ۵ CKD و حتی در بیماران مراحل پایین تر CKD، نشان داده‌اند. هیپر فسفاتمی و هیپرکلسمی با افزایش کلسیفیکاسیون عروقی همراه هستند ولی مشخص نیست که این مکانیسم واسطه افزایش مرگ و میر است یا خیر. مطالعاتی که از CT اسکن و CT اشعه الکترونی، استفاده کرده‌اند، نشان داده‌اند که بیماران CKD، کلسیفیکاسیون لایه مدبای شریان‌های کرونری و حتی درچه‌ای قلب دارند و به نظر می‌رسد ده‌ها برابر بیش از آنچه در بیماران بدون بیماری کلیوی است، می‌باشد. میزان کلسیفیکاسیون متناسب با سن و هیپر فسفاتمی است و با سطح پایین PTH و بازگردش پایین استخوانی نیز مرتبط می‌باشد. ممکن است در موارد پیشرفته بیماری کلیوی، کلسیم غذایی خورده شده نتواند در استخوان‌هایی با

پاتوفیزیولوژی هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه و بیماری بازگردش زیاد استخوانی متعاقب آن از طریق زیر منجر به متابولیسم غیرطبیعی مواد معدنی می‌شوند: (۱) افت GFR به کاهش دفع فسفات و بنابراین احتباس آن می‌انجامد، (۲) فسفات احتباس یافته سبب تحریک تولید بیشتر FGF-23 توسط استئوسیت‌ها و افزایش PTH می‌شود و رشد توده بافتی غده پاراتیروئید را تحریک می‌کند؛ (۳) کاهش سطح کلسیم یونیزه به دلیل مهار تولید کلسیتریول توسط FGF-23 و کلیه نارسا و نیز احتباس فسفات، موجب تحریک تولید PTH می‌شود. کاهش سطح کلسیتریول به دو روش در ایجاد هیپرپاراتیروئیدسم نقش دارد، هم از طریق ایجاد هیپوکسمی و هم از طریق اثر مستقیم بر روی رونویسی ژن PTH. این تغییرات از زمانی که GFR به زیر ۶۰ mL/min افت می‌کند، شروع می‌شوند.

FGF-23 یکی از اعضای خانواده فسفاتونین‌ها است که دفع کلیوی فسفات را افزایش می‌دهد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سطوح این هورمون، که توسط استئوسیت‌ها ترشح می‌شود، در مراحل اولیه CKD و پیش از احتباس فسفات و وقوع هیپر فسفاتمی افزایش می‌یابد. FGF-23 دست‌کم به سه روش سطح فسفر سرم را در حالت طبیعی حفظ می‌کند: (۱) افزایش دفع کلیوی فسفات؛ (۲) تحریک PTH، که به نوبه خود سبب افزایش دفع کلیوی فسفات می‌شود؛ و (۳) سرکوب تولید $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ، که به کاهش جذب فسفر از دستگاه گوارش منجر می‌گردد. جالب توجه اینکه، سطوح بالای FGF-23 همچنین یک عامل خطر مستقل برای هیپر تروپی بطن چپ و مرگ و میر در CKD، بیماران دیالیزی، و پیوندی به شمار می‌آید. به علاوه سطوح افزایش یافته FGF-23 ممکن است نشان‌دهنده نیاز به مداخله درمانی باشد (مثل، محدودیت فسفات)، حتی در مواقعی که سطوح سرمی فسفات در محدوده طبیعی باشد.

هیپرپاراتیروئیدی، بازگردش استخوانی را تحریک می‌کند و به استیت فیروزدهنده کیستی منتهی می‌گردد. در بررسی بافت‌شناسی استخوان، استئوئید غیرطبیعی، فیبروز استخوان و مغز استخوان، و در مراحل پیشرفته تشکیل کیست‌های استخوانی مشاهده می‌شود، که گاهی به علت عناصر خونریزی‌دهنده قهوه‌ای رنگ به نظر رسیده و "تومور قهوه‌ای" نامیده می‌شوند. تظاهرات بالینی هیپرپاراتیروئیدی شدید شامل درد استخوانی و شکنندگی،



شکل ۳-۵. کلسی فیلاکسی. این بیمار که دیالیز صفاقی می‌شد به دلیل فیبریلاسیون دهلیزی مدت‌ها تحت درمان با وارفارین قرار داشت. وی متوجه یک ندول کوچک دردناک بر روی شکم خود شد که پس از آن منجر به نکروز پیشرونده پوست و زخم دیواره قدامی شکم شد. این خانم تحت درمان با اکسیژن هیپرباریک، تیوسولفات داخل وریدی، و قطع وارفارین قرار گرفت و زخم با روندی کند رو به بهبودی بود.

هیپرپاراتیروئیدی شدید، مشاهده شده است. علل سبب‌شناختی دیگری از جمله افزایش استفاده از کلسیم خوراکی در قالب داروهای جاذب فسفات نیز برای این اختلال مطرح شده‌اند. وارفارین به صورت شایع در بیماران همودیالیزی مورد استفاده قرار می‌گیرد و یکی از اثرات درمان با آن، کاهش بازسازی وابسته به ویتامین K در پروتئین GLA ماتریکس است. این پروتئین اخیر در جلوگیری از کلسیفیکاسیون عروقی از اهمیت برخوردار است. بنابراین، درمان با وارفارین به عنوان عامل خطر ساز برای کلسیفیکاسیون^۴ در نظر گرفته می‌شود و اگر بیمار دچار این سندرم شود، این دارو باید قطع گردد و با داروهای ضد انعقاد دیگر، جایگزین گردد.



شکل ۳-۴. کلسینوز توموری. این بیمار سال‌ها تحت همودیالیز قرار داشت و رژیم محدودیت دریافت فسفر را رعایت نکرده بود و از داروهای جاذب فسفات نیز استفاده نمی‌کرد. وی به صورت مزمن و شدید مبتلا به هیپرفسفاتمی بود. بیمار دچار یک توده دردناک بزرگ شونده بر روی بازوی خود شد که به شدت کلسیفیه بود.

بازگرددش پایین رسوب کند و بنابراین در محل‌های خارج استخوانی مثل بستر عروقی و بافت‌های نرم رسوب می‌کند. همچنین، جالب است که ارتباط بین استئوپروز و کلسیفیکاسیون عروقی در جمعیت عمومی هم مشاهده شده است. در نهایت هیپرفسفاتمی می‌تواند، تغییری در بیان ژنی سلول‌های عروقی ایجاد کند و آنها را به سلول‌های شبه استئوبلاستی تبدیل کند، که به کلسیفیکاسیون عروقی و حتی استخوانی شدن منجر می‌شود.

سایر عوارض متابولیسم معدنی غیرطبیعی کلسیفیکاسیون^۱ (آرتروپاتی کلسیفیه شونده اورمیک^۲) حالتی تخریب‌کننده است که تقریباً به صورت انحصاری در بیماران مبتلا به CKD پیشرفته مشاهده می‌گردد. پیش‌درآمد آن، کبودی مشبک^۳ است و به سوی لکه‌های نکروز ایسکمیک به‌ویژه روی ساق‌ها، ران‌ها، شکم و پستان‌ها، پیشرفت می‌کند (**شکل ۳-۵**). از نظر آسیب‌شناسی، شواهد انسداد عروقی همراه با کلسیفیکاسیون عروقی و بافت نرم وسیع وجود دارد. به نظر می‌رسد میزان بروز این عارضه در حال افزایش می‌باشد. در آغاز این عارضه به اختلالات شدید در کنترل کلسیم و فسفر در بیماران دیالیزی نسبت داده شده و معمولاً با هیپرپاراتیروئیدی پیشرفته مرتبط بود. با این حال اخیراً، کلسیفیکاسیون با شیوعی رو به افزایش در غیاب

درمان
اختلالات متابولیسم کلسیم و فسفر

درمان ایده‌آل برای هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و استئیت فیبروز، پیشگیری است. زمانی که توده غده پاراتیروئید

1- calciphylaxis

2- calcific uremic arteriopathy

3- levido reticulans

4- calciphylaxis

CKD خطر رو به افزایش بیماری قلبی - عروقی در افراد مبتلا به CKD در مقایسه با جمعیت عمومی سازگار از نظر سن و جنس بین ۱۰ تا ۲۰۰ برابر، بیشتر می‌باشد. بین ۳۰ تا ۴۵ درصد از بیمارانی که به مرحله ۵ CKD می‌رسند دچار عوارض پیشرفته قلبی - عروقی نیز هستند. در نتیجه بیشتر بیماران مبتلا به CKD، قبل از اینکه حتی به مرحله ۵ CKD برسند به علت بیماری قلبی - عروقی فوت می‌کنند (شکل ۳۳۵-۶). بنابراین در درمان مراحل اولیه CKD باید تأکید روی پیشگیری از عوارض قلبی عروقی متمرکز گردد.

بیماری عروقی ایسکمیک بیماری کلیوی مزمن، در هر مرحله‌ای که باشد، یک عامل خطر ساز اصلی برای ابتلا به بیماری قلبی - عروقی ایسکمیک شامل بیماری انسدادی کرونری، عروق مغزی، و بیماری عروق محیطی می‌باشد. افزایش شیوع بیماری عروقی در بیماران CKD ناشی از هر دو دسته عوامل خطر ساز مرسوم («کلاسیک») و غیر مرسوم (وابسته به CKD) می‌باشند. عوامل خطر ساز مرسوم شامل افزایش فشارخون، پر حجمی (هیپرولمی)، دیس لیپیدمی، افزایش فعالیت سمپاتیک، و هیپر هوموسیستئینمی می‌باشند. عوامل خطر ساز مرتبط با CKD شامل کم‌خونی، هیپر فسفاتمی، هیپر پاراتیروئیدیسم، افزایش FGF-23، آپنه خواب، و التهاب عمومی می‌باشند. حالت التهابی مرتبط با کاهش عملکرد کلیه، به صورت افزایش واکنش دهنده‌های فاز حاد در گردش خون مثل سیتوکین‌های التهابی و پروتئین واکنشی C، همراه با افت مشابه در "واکنش دهنده‌های منفی فاز حاد" مثل آلبومین سرم و فتوئین، خود را نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد حالت التهابی، بیماری انسدادی عروقی را تسریع می‌کند و سطوح پایین فتوئین، می‌تواند امکان کلسیفیکاسیون سریع تر عروقی را به‌ویژه در حضور هیپر فسفاتمی فراهم سازد. سایر اختلالات مشاهده شده در CKD، شامل هیپر تروفی بطن چپ و بیماری عروق ریز ممکن است ایسکمی میوکارد را افزایش دهند. به علاوه، همودیلایز که با دوره‌های افت فشارخون و افت حجم خون همراه است ممکن است ایسکمی کرونری را شدیدتر کند و به دفعات میوکارد را با شوک مواجه سازد. نکته جالب توجه این است که در هر حال افزایش بیشتر مرگ و میر در اثر

بسیار بزرگ باشد، کنترل بیماری دشوار می‌شود. در بیماران CKD باید توجه دقیق به غلظت فسفات پلاسما شود و باید با این بیماران در خصوص مصرف رژیم غذایی کم فسفات و مصرف مناسب داروهای جاذب فسفات مشاوری انجام گیرد. این داروها همراه غذا خورده می‌شوند و فسفات غذا را تبدیل به ترکیبی پیچیده می‌سازند تا جذب گوارشی آن را محدود سازند. نمونه داروهای جاذب فسفات، عبارت‌اند از استات کلسیم و کربنات کلسیم. عارضه جانبی اصلی داروهای جاذب فسفات دارای پایه کلسیم، تجمع کلسیم در بدن و هیپرکلسمی به‌ویژه در بیمارانی که به بیماری استخوانی با بازگردد کم مبتلا هستند، می‌باشد. سولامر و لانتانوم^۱ پلی‌مرهای فاقد کلسیم هستند که به عنوان جاذب فسفات نیز عمل می‌کنند. این داروها، بیماران CKD را مستعد هیپرکلسمی نمی‌سازند و ممکن است رسوب کلسیم در بستر عروقی را کاهش دهند.

کلسیتریول، دارای اثر سرکوب‌کننده مستقیم روی ترشح PTH است و همچنین به صورت غیرمستقیم، ترشح PTH را با افزایش دادن غلظت کلسیم یونیزه سرکوب می‌کند. در هر حال، درمان با کلسیتریول ممکن است از طریق افزایش جذب گوارشی کلسیم و فسفر به هیپرکلسمی و/یا هیپر فسفاتمی بیانجامد. آنالوگ‌های خاصی از کلسیتریول در دسترس هستند (نظیر پاری کلسیتول)^۲ که ترشح PTH را سرکوب می‌کنند و هیپرکلسمی کمتری ایجاد می‌کنند.

شناسایی نقش گیرنده حساس به کلسیم خارج سلولی به ساخت داروهای تقلیدکننده کلسیم منجر شده است، که حساسیت سلول‌های پاراتیروئید را به اثر سرکوب‌کننده کلسیم افزایش می‌دهند. این گروه دارویی که شامل سیناکلست است در برخی بیماران، PTH و غلظت کلسیم پلاسما را به شیوه‌ای وابسته به دوز، کاهش می‌دهد.

راهکارهای اخیر مؤسسه ملی کلیه و پیامدهای کیفی بیماری کلیوی، سطح PTH هدف را بین ۳۰-۱۵۰ pg/mL در نظر گرفته است، با درک اینکه سطوح خیلی پایین PTH با بیماری استخوان ناپویا و عواقب احتمالی شکستگی و کلسیفیکاسیون نابه‌جا همراه است.

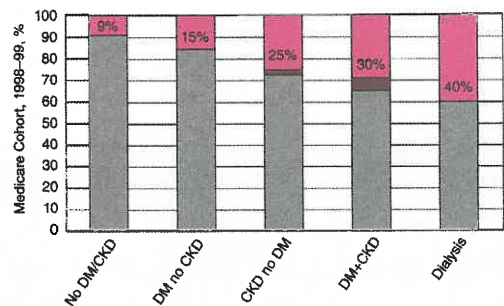
اختلالات قلبی عروقی

بیماری قلبی عروقی علت اصلی عوارض و مرگ و میر در بیماران هر مرحله‌ای از CKD است. با در نظر گرفتن مرحله

«بال خفاش» در پرتونگاری قفسه سینه تظاهر می‌یابد. این یافته می‌تواند حتی در غیاب افزایش بار ECFV رخ دهد و با فشار گوه‌ای مویرگی ریوی طبیعی یا اندکی افزایش یافته همراه است. این فرآیند، به افزایش نفوذپذیری غشای مویرگ‌های آلوئولی به عنوان تظاهراتی از وضعیت اورمی نسبت داده شده است و به دیالیز پاسخ می‌دهد. سایر عوامل خطر ساز مرتبط با CKD، از جمله کم‌خونی و آپنه خواب، ممکن است به خطر نارسایی قلبی کمک کنند.

افزایش فشارخون و هیپرتروفی بطن چپ افزایش فشارخون یکی از شایع‌ترین عوارض CKD می‌باشد. این عارضه معمولاً در اوایل روند CKD رخ می‌دهد و با پیامدهایی نامطلوب از جمله هیپرتروفی بطنی و از دست رفتن سریع‌تر کارکرد کلیوی همراه است. مطالعات زیادی رابطه بین سطوح فشارخون و میزان پیشرفت بیماری کلیوی غیردیابتی و دیابتی، را نشان داده‌اند. هیپرتروفی بطن چپ و کاردیومیوپاتی اتساعی ازجمله قوی‌ترین عوامل خطر ساز برای ابتلا به عوارض و مرگ‌ومیر قلبی عروقی در بیماران مبتلا به CKD می‌باشند و اعتقاد بر این است که به‌طور عمده، با افزایش طولانی‌مدت فشارخون و افزایش بار ECFV مرتبط هستند ولی لزوماً این‌طور نیست. به علاوه کم‌خونی و جایگزینی فستول شریانی - وریدی به منظور همدیالیز می‌تواند یک وضعیت همراه با برون‌ده قلبی بالا و نارسایی قلبی متعاقب آن را ایجاد کند.

ممکن است فقدان فشارخون بالا نشانگر عملکرد ضعیف بطن چپ باشد. در حقیقت، در مطالعات اپیدمیولوژیک بیماران دیالیزی، فشارخون پایین، در عمل پیش‌آگهی بدتری را نسبت به فشارخون بالا دارد. این مکانیسم، تا حدی مسبب «علیت معکوسی» است که در بیماران دیالیزی دیده می‌شود، به‌طوری که حضور عوامل خطر ساز مرسوم مثل فشارخون بالا، هیپرلیپیدمی، و چاقی به‌نظر می‌رسد که پیش‌آگهی بهتری را پیش‌گویی می‌کنند. نکته مهم این است که، این مشاهدات حاصل مطالعات مقطعی^۲ بیماران مبتلا به CKD مراحل انتهایی هستند و نباید سبب ناامید شدن از اقدام به درمان مناسب این عوامل خطر در بیماران مبتلا به CKD، خصوصاً در مراحل اولیه



شکل ۶-۳۳۵. سیستم جمع‌آوری اطلاعات کلیوی، در ایالات متحده نشان‌دهنده افزایش احتمال مرگ حتی قبل از شروع دیالیز و یا رسیدن به مرحله ۵ بیماری مزمن کلیه. (۱) مرگ، (۲) ESRD، (۳) فاقد عارضه

بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران دیالیزی الزاماً به‌طور مستقیم در ارتباط با انفارکتوس حاد قلبی اثبات شده نیست، بلکه با نارسایی احتقانی قلب و کلیه تظاهرات آن و مرگ ناگهانی مرتبط می‌باشد.

سطوح تروپونین قلبی به‌طور شایعی در بیماران CKD بدون شواهد ایسکمی حاد (قلبی) بالا گزارش می‌شود. این افزایش سطح تشخیص انفارکتوس حاد قلبی را در این گروه از جمعیت با مشکل مواجه می‌سازد. گاهی ممکن است اندازه‌گیری‌های متوالی لازم شود، و در صورتی که سطوح آنزیم بدون تغییر باقی بماند ممکن است ایسکمی میوکارد حاد وجود نداشته باشد. بنابراین، افزایش سطوح آنزیمی در طی یک دوره زمانی چند ساعته از زمان تظاهر علائم در مقایسه با یک نوبت افزایش، ارزش اطلاعاتی بیشتری دارد. جالب اینکه سطوح پایدار افزایش یافته این آنزیم یک عامل پیشگویی کننده مستقل از نظر خطر حوادث قلبی عروقی ناگوار در این گروه جمعیت است.

نارسایی قلبی کارکرد غیرطبیعی قلبی ثانویه به ایسکمی میوکارد، هیپرتروفی بطن چپ، و کاردیومیوپاتی آشکار در ترکیب با احتباس آب و نمک که می‌تواند همراه CKD مشاهده شود، اغلب منجر به نارسایی قلبی یا حتی ادم ریوی می‌شود. نارسایی قلبی می‌تواند نتیجه اختلال عملکرد دیاستولی یا سیستولی و یا هر دو مورد باشد. شکلی از ادم ریوی با «فشار پایین» می‌تواند در CKD پیشرفته رخ دهد که به شکل تنگی نفس و توزیع مایع ادم آلوئولی به شکل

حمله حاد آسیب کلیوی را در بیمارانی که مبتلا به بیماری ایسکمیک عروق کلیوی هستند، تسهیل کند. کاربرد مهارکننده‌های ACE و ARB ها همچنین می‌تواند سبب ایجاد عارضه هیپرکالمی شود. اغلب مواقع استفاده همزمان از دیورتیک‌های دفع‌کننده پتاسیم از جمله متولازون می‌تواند سبب بهبود دفع پتاسیم در ادرار و بهبود کنترل فشارخون شود. از مصرف کلیه دیورتیک‌های حفظ‌کننده پتاسیم در اغلب بیماران باید خودداری نمود یا با احتیاط عمل کرد.

درمان بیماری قلبی عروقی

راهکارهای زیادی برای درمان عوامل خطر ساز مرسوم و غیر مرسوم در بیماران CKD وجود دارد. در حالی که ثابت شده است در جمعیت عمومی این کار مؤثر است اما شواهد ناچیزی به نفع سودمندی آن در بیماران مبتلا به CKD پیشرفته به‌ویژه افرادی که روی دیالیز می‌باشند، وجود دارد. قطعاً افزایش فشارخون، افزایش سطح سرمی هوموسیستئین، و دیس‌لیپیدمی، بیماری اترواسکلروز را تسریع می‌کنند و عوارض قابل درمان CKD می‌باشند. بیماری کلیوی که دچار عارضه سندرم نفروتیک شود، با الگوی اختلالات چربی بسیار آتروژن و افزایش انعقادپذیری همراه است که خطر بیماری انسداد عروقی را افزایش می‌دهد. از آنجا که دیابت شیرین و افزایش فشارخون، شایع‌ترین علل CKD پیشرفته می‌باشند، تعجب‌برانگیز نیست که بیماری قلبی عروقی، شایع‌ترین علت مرگ در بیماران دیالیزی است. نقش «التهاب» ممکن از نظر کمی در بیماران کلیوی مهم‌تر باشد و درمان عوامل خطر مرسوم‌تر سنتی ممکن است تنها به موفقیت کمی ختم گردد. در هر حال، اصلاح عوامل خطر ساز مرسوم ممکن است تنها سلاح برای درمان این بیماران باشد، تا زمانی که التهاب ناشی از CKD و درمان آن بهتر شناخته شوند.

تغییرات شیوه زندگی شامل ورزش منظم، باید تشویق گردند. هیپرلیپیدمی در بیماران مبتلا CKD باید بر اساس دستورالعمل‌های ملی درمان گردد. اگر اقدامات بر روی رژیم غذایی کافی نباشد، داروهای پایین‌آورنده چربی ارجح مثل استاتین‌ها باید مورد استفاده قرار گیرند. در این جا هم استفاده از این داروها برای بیماران مبتلا به CDK پیشرفته، مزیت ثابت‌شده‌ای به همراه ندارد.

تفسیر شوند. در مقابل جمعیت عمومی، ممکن است در CKD مرحله نهایی، فشارخون پایین، کاهش شاخص توده بدن (BMI)، و هیپولیپیدمی، نشانگر وضعیت التهاب - سوء تغذیه پیشرفته باشند که با پیش آگهی بد همراه است. استفاده از محصولات پروتئید محرک اریترپوئین می‌تواند فشارخون و نیاز به داروهای ضد فشارخون را بالا ببرد. اضافه بار مزمن ECFV نیز به افزایش فشارخون کمک می‌کند و بهبود فشارخون اغلب می‌تواند با استفاده از محدودیت سدیم خوراکی، دیورتیک‌ها، و حذف مایع اضافی با استفاده از دیالیز مشاهده گردد. با وجود این، به علت فعال شدن سیستم رنین - آنژیوتانسین و سایر اختلالات در تعادل عوامل منقبض‌کننده و متسع‌کننده عروقی، در بعضی بیماران، با وجود توجه دقیق به وضع ECFV، فشارخون همچنان بالا باقی بماند.

درمان اختلالات قلبی عروقی

درمان افزایش فشارخون

دو هدف عمده در درمان افزایش فشارخون در بیماران مبتلا به CKD عبارت است از پیشگیری از ایجاد عوارض خارج کلیوی فشارخون بالا مثل بیماری قلبی عروقی و سکتة مغزی. با وجودی که اثر حتمی در کند کردن روند CKD اثبات نشده است، مزیت آن در سلامت قلبی و عصبی مشخص است. در تمام بیماران مبتلا به CKD باید فشارخون تا سطوحی که به وسیله دستورالعمل‌های ملی توصیه شده، کنترل گردد. در بیماران مبتلا به CKD دچار دیابت یا پروتئینوری بیش از یک گرم در ۲۴ ساعت، فشارخون باید تا ۱۳۰/۸۰ میلی‌متر جیوه کاهش یابد، به شرط آنکه بتوان بدون عوارض جانبی ممانعت‌کننده به آن دست یافت. محدودیت نمک باید خط اول درمان باشد. اگر کنترل حجم مایعات به تنهایی کفایت نکند، انتخاب داروی ضد فشارخون مشابه جمعیت عمومی خواهد بود. به نظر می‌رسد مهارکننده‌های ACE و ARBs، میزان افت کارکرد کلیوی را کاهش می‌دهند به‌طوری که از کاهش ایجاد شده در فشارخون سیستمیک شریانی سبقت می‌جوید و اثر آنها شامل اصلاح هیپرفیلتراسیون داخل گلو مریولی و فشارخون بالا است که باعث پیشرفت CKD که پیش‌تر توضیح داده شد می‌شود. گاهی استفاده از مهارکننده‌های ACE و داروهای ARB، به‌ویژه هنگامی که به همراه هم مصرف شوند می‌تواند یک

کم‌خونی ناشی از CKD با تعدادی پیامدهای پاتوفیزیولوژیک نامطلوب همراه است که عبارت‌اند از کاهش تحویل و مصرف بافتی اکسیژن، افزایش برون‌ده قلبی، اتساع بطنی، و هیپرتروفی بطنی. تظاهرات بالینی عبارت‌اند از ضعف و کاهش تحمل فعالیت، آنژین، نارسایی قلبی، کاهش شناخت و حدت ذهنی، اختلال دفاع میزبان در برابر عفونت. به علاوه، کم‌خونی ممکن است در تأخیر رشد کودکان مبتلا به CKD نقش داشته باشد. با وجودی که مطالعات بسیاری در بیماران مبتلا به CKD نشان داده‌اند که کم‌خونی و مقاومت به داروهای تحریک‌کننده اریتروپوئیز برونزاد (ESA)، با پیش‌آگهی بدی همراه هستند، مشخص نیست که در مقایسه با التهاب به‌عنوان علت کم‌خونی و مقاومت به ESA نقش نسبی هماتوکریت پایین در پژگونوز بد چقدر است.

کم‌خونی

درمان

در دسترس قرار گرفتن ESA نو ترکیب انسانی یکی از برجسته‌ترین پیشرفت‌ها در مراقبت از بیماران کلیوی بعد از معرفی دیالیز و پیوند کلیه می‌باشد. استفاده روتین از این هورمون‌های نو ترکیب، نیاز به انتقال خون‌های منظم را در بیماران مبتلا به CKD و کم‌خونی شدید، از میان برده است و به میزان قابل توجهی میزان بروز عفونت‌های همراه انتقال خون و افزایش بار آهن را کاهش داده است. انتقال خون‌های مکرر در بیماران دیالیزی، همچنین به ایجاد آلوانتی‌بادی‌هایی ختم می‌گردد که می‌توانند بیمار را نسبت به آنتی‌ژن‌های کلیه اهدایی حساس کنند و پیوند کلیه را مشکل‌تر سازند.

ذخایر کافی آهن مغز استخوان باید قبل از شروع درمان با ESA در دسترس باشند. مکمل آهن معمولاً برای تضمین پاسخ کافی به ESA در بیماران مبتلا به CKD ضروری است، زیرا نیاز مغز استخوان به آهن به دفعات از میزان آهنی که بلافاصله برای خون‌سازی در دسترس می‌باشد (که با درصد اشباع ترانسفرین اندازه‌گیری می‌شود) و نیز مقدار ذخایر آهن (که با فریتین سرم اندازه‌گیری می‌شود) فراتر می‌باشد. برای آن دسته از بیماران CKD که هنوز دیالیز نمی‌شوند یا بیمارانی که با دیالیز صفاقی درمان می‌شوند

بیماری پریکارد درد قفسه سینه که به هنگام تنفس تشدید می‌شود و با صدای مالشی^۱ همراه است برای پریکاردیت تشخیصی است. اختلالات الکتروکاردیوگرافی کلاسیک شامل، پایین افتادن فاصله PR و بالا رفتن منتشر قطعه ST می‌باشند. پریکاردیت می‌تواند با افوزیون پریکارد همراه باشد که در اکوکاردیوگرافی مشاهده می‌گردد و به ندرت می‌تواند به تامپوناد منتهی گردد. در هر حال افوزیون پریکاردی می‌تواند بدون علامت باشد و پریکاردیت را می‌توان بدون افوزیون قابل توجه دید.

پریکاردیت در اورمی پیشرفته مشاهده می‌شود و از زمانی که برای این بیماران به موقع دیالیز آغاز می‌شود دیگر شیوع گذشته را ندارد. امروزه، این حالت بیشتر در بیمارانی که کمتر از حد لازم دیالیز می‌شوند، و افرادی که پیگیر درمان نمی‌باشند دیده می‌شود نه افرادی که دیالیز را به موقع شروع کرده‌اند.

بیماری پریکاردی

درمان

پریکاردیت اورمیک، اندیکاسیونی مطلق برای شروع اورژانس دیالیز یا افزایش شدت دیالیز در افرادی که تحت دیالیز هستند، می‌باشد. به علت استعداد خونریزی در مایع پریکارد، همودیالیز باید بدون هپارین انجام شود. روش درناژ پریکارد باید برای بیمارانی که افوزیون مکرر پریکارد دارند، مد نظر قرار گیرد به خصوص در مواردی که شواهد اکوکاردیوگرافی نشان دهنده قریب‌الوقوع بودن تامپوناد است. علل غیراورمیک پریکاردیت و افوزیون شامل علل سبب‌شناختی ویروسی، بدخیمی، سل، و خودایمنی می‌باشند. پریکاردیت ممکن است بعد از انفارکتوس قلبی و به عنوان عارضه‌ای از درمان با داروی ضد فشارخون مینوکسیدیل نیز مشاهده شود.

اختلالات خونی

کم‌خونی کم‌خونی نرموسیتیک نرموکرومیک ممکن است خیلی زود و حتی در مرحله ۳ CKD مشاهده گردد، اما تقریباً تا مرحله ۴ فراگیر خواهد شد. علت اصلی در بیماران مبتلا به CKD، تولید ناکافی اریتروپوئیتین (EPO) توسط کلیه‌های بیمار می‌باشد. عوامل دیگر در جدول ۳-۳۳۵ لیست شده‌اند.

کمبود نسبی اریتروپوئیتین
کاهش طول عمر گلبول قرمز
استعداد به خونریزی

کمبود آهن
هیپر پارائیتروئیدی / فیبروز مغز استخوان
التهاب مزمن

کمبود فولات یا ویتامین B12
هموگلوبینوباتی

بیماری‌های همراه: هیپو / هیپر تیروئیدی، حاملگی، بیماری ناشی از HIV، بیماری خودایمنی، داروهای سرکوبگر ایمنی

است که، طبیعی کردن کامل غلظت هموگلوبین، مزیت بیشتری برای بیماران CKD در پی ندارد. در طبابت امروز، هدف رسیدن به غلظت هموگلوبین، ۱۰۰-۱۱۵g/L می‌باشد.

هموستاز غیرطبیعی بیماران در مراحل پیشرفته‌تر CKD، ممکن است زمان سیلان خون طولانی، کاهش فعالیت فاکتور پلاکتی III، تجمع و چسبندگی غیرطبیعی پلاکت، و مصرف پروترومبین مختل داشته باشند. تظاهرات بالینی شامل افزایش تمایل به خونریزی و کبودشدگی، خونریزی طولانی از زخم‌های جراحی، منوراژی، خونریزی گوارشی می‌باشند. جالب است که بیماران مبتلا به CKD، همچنین استعداد بیشتری برای ابتلا به ترومبوآمبولیسم دارند، به‌ویژه اگر بیماری کلیوی آنها پروتئینوری در حد نفروتیک داشته باشد. حالت اخیر منجر به هیپوآلبومینی و از دست رفتن عوامل ضدانعقادی از طریق کلیه می‌شود و می‌تواند به حالت ترومبوفلیک منتهی گردد.

درمان هموستاز غیرطبیعی

زمان سیلان غیرطبیعی و اختلال انعقادی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی ممکن است با استفاده از دسموپرسین (DDAVP)، کرایوپرسیپیتات، استروژن‌های کونژوگه وریدی، تزریق خون، و ESA درمانی اصلاح گردد. دیالیز بهینه معمولاً زمان سیلان طولانی را اصلاح می‌کند.

با توجه به وجود همزمان اختلالات خونریزی‌دهنده و تمایل به ترومبوز که در بیماران مبتلا به CKD منحصر به فرد می‌باشد، ممکن است تصمیم‌گیری جهت درمان ضدانعقادی به اندازه‌ای که در جمعیت عمومی از الگوی خطر - مزیت مناسبی برخوردار است، برای بیماران مبتلا به CKD پیشرفته کاربردی نداشته باشد. یک مورد آن، درمان ضدانعقادی با وارفارین در فیبریلاسیون دهلیزی است. باید تصمیم‌گیری برای درمان ضدانعقادی، بر اساس مبنای فردی در هر بیمار مبتلا به CKD بنا نهاده شود. چون به نظر می‌رسد خطر عوارض خون‌ریزی‌دهنده بیشتر است.

از تجویز داروهای ضدانعقاد خاصی مثل هپارین خرد شده با وزن مولکولی کم در این بیماران، باید اجتناب کرد یا

مکمل خوراکی آهن باید تجویز گردد. اگر عدم تحمل گوارشی وجود دارد، ممکن است بیمار مجبور به دریافت انفوزیون وریدی آهن شود. در بیمارانی که تحت همودیالیز هستند می‌توان آهن وریدی را حین جلسات دیالیز انفوزیون کرد. باید به خاطر داشت که آهن‌درمانی می‌تواند سبب افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی شود. علاوه بر آهن، ذخیره کافی از سایر سوپستراها و کوفاکتورهای اصلی برای تولید گلبول قرمز نظیر ویتامین B12 و فولات نیز باید تضمین شده باشند. کم‌خونی مقاوم به دوزهای تجویز شده ESA در حضور ذخایر کافی آهن ممکن است به دلیل ترکیبی از موارد زیر باشد: التهاب حاد یا مزمن، دیالیز ناکافی، هیپر پارائیتروئیدی شدید، همولیز با از دست دادن مزمن خون، عفونت مزمن، یا بدخیمی. انتقال خون خطر هپاتیت، اضافه بار^۱ آهن، و حساسیت به پیوند را افزایش می‌دهد. بنابراین باید از انجام آن اجتناب نمود مگر در مواردی که کم‌خونی به ESA پاسخ ندهد و بیمار علامت‌دار باشد.

کارآزمایی‌های تصادفی شاهددار بر روی ESA در بیماران مبتلا به CKD بهبود پیامدهای قلبی - عروقی را نشان نداده‌اند. به علاوه شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد استفاده از ESA در بیماران CKD که به دیابت شیرین نوع ۲ مبتلا هستند، ممکن است با افزایش خطر سکته مغزی افزایش خطر حوادث ترومبوآمبولی، و احتمالاً پیشرفت سریع‌تر به سمت دیالیز در این افراد همراه باشد. بنابراین، باید بین فواید حاصل در بهبود علائم ناشی از کم‌خونی و خطرات بالقوه قلبی عروقی حاصله تعادل برقرار کرد. اگرچه مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است اما کاملاً آشکار

اختلالات گوارشی و تغذیه‌ای

تنفس اورمیک^۱ که به استشمام بویی شبیه به بوی ادرار در نفس فرد اطلاق می‌شود، در اثر تجزیه شدن اوره و تبدیل آن به آمونیاک در بزاق ایجاد می‌شود و اغلب با احساس طعم فلزی نامطبوع^۲ در دهان همراه است. گاستریت، بیماری پپتیک، و زخم‌های مخاطی در هر سطحی از دستگاه گوارش در بیماران اورمیک روی می‌دهند و می‌توانند منجر به به درد شکمی، تهوع، استفراغ، و خونریزی گوارشی شوند. همچنین این بیماران مستعد ابتلا به یبوست می‌باشند که می‌تواند با تجویز مکمل‌های کلسیم و آهن تشدید گردد. احتباس سموم اورمیک همچنین به بی‌اشتهایی، تهوع، و استفراغ می‌انجامد.

محدودیت پروتئین ممکن است برای کاهش تهوع و استفراغ مفید باشد، در هر حال ممکن است بیمار را در معرض خطر سوء تغذیه قرار دهد و در صورت امکان باید با یک متخصص تغذیه مجرب در درمان بیماران مبتلا به CKD مشاوره شود. سوء تغذیه پروتئین - انرژی، که پیامد دریافت پایین کالری و پروتئین است، در CKD پیشرفته شایع است و اغلب اندیکاسیونی برای شروع درمان جایگزین کلیوی می‌باشد. اسیدوز متابولیک و فعال‌سازی سیتوکین‌های التهابی می‌تواند کاتابولیسم پروتئین را تحریک کند. ارزیابی سوء تغذیه پروتئین - انرژی باید در CKD مرحله ۳ آغاز گردد. پاره‌ای شاخص‌ها که در این ارزیابی مفیداند، از جمله شرح حال رژیم غذایی مشتمل بر یادداشت مواد غذایی و ارزیابی تغذیه‌ای کلی و فردی، وزن بدون ادم بدن، و اندازه‌گیری نیتروژن پروتئین ادرار می‌باشند. سنجش جذب اشعه X از دو منبع انرژی^۳، هم‌اکنون به صورت گسترده‌ای برای تخمین جرم کلی بدن در برابر ECFV به کار می‌رود. ابزارهای جانبی شامل نشانه‌های بالینی از جمله ضخامت چین پوستی، محیط بخش میانی عضله بازو، و آزمون‌های آزمایشگاهی اضافی مانند سطح پره‌آلبومین و کلسترول سرم می‌باشند. دستورالعمل‌های تغذیه‌ای برای بیماران مبتلا به CKD در بخش زیر تحت عنوان «درمان» خلاصه شده‌اند.

دوز آن را کاهش داد (تنظیم نمود) و فعالیت فاکتور Xa را در صورت امکان تحت پایش قرار داد. تجویز هپارین معمولی غیر خرد شده که با اندازه‌گیری زمان ترمبولاستین نسبی قابل تنظیم است، در بیماران بستری در بیمارستان که نیازمند درمان ضد انعقاد جایگزین وارفارین هستند، اغلب اقدامی محتاطانه‌تر به نظر می‌رسد. داروهای ضد انعقادی جدید همگی تا حدی توسط کلیه حذف می‌شوند و در شرایط کاهش GFR باید دوز آنها تنظیم شود (فصل ۱۴۳).

اختلالات عصبی - عضلانی

نوروپاتی سیستم عصبی مرکزی، محیطی و خودکار، و نیز اختلالات ساختار و عملکرد عضلات، همگی از عوارض شناخته شده CKD می‌باشند. تظاهرات بالینی خفیف بیماری عصبی - عضلانی اورمیک معمولاً از مرحله سوم CKD آشکار می‌گردند. تظاهرات اولیه عوارض دستگاه عصبی مرکزی شامل مشکلات جزئی حافظه و تمرکز و اختلال خواب هستند. تحریک پذیری عصبی - عضلانی شامل سکسکه، کرامپ‌های عضلانی، و پرش‌های عضلانی^۱ در مراحل بعدی دیده می‌شوند. آستریکسی، میوکلونوس، تشنج و کما در مراحل پیشرفته نارسایی درمان نشده کلیوی مشاهده شوند.

نوروپاتی محیطی معمولاً وقتی از نظر بالینی آشکار می‌گردد که بیمار به مرحله ۴ CKD رسیده باشد، گرچه شواهد الکتروفیزیولوژیک و بافت‌شناختی آن در مراحل ابتدایی‌تر هم وجود دارند. در ابتدا اعصاب حسی بیش از اعصاب حرکتی درگیری می‌شوند، درگیری اندام‌های تحتانی بیش از فوقانی و نواحی انتهایی اندام‌ها نیز بیش از نواحی ابتدایی است. «سندرم پا‌های بی‌قرار» با احساس ناراحتی مبهم و گاهی ناتوان‌کننده در پاها و ساق پا که با تکان دادن مکرر ساق پا بهبود می‌یابد، مشخص می‌گردد. اگر دیالیز مدت کوتاهی پس از شروع اختلالات حسی آغاز نگردد، درگیری‌های حرکتی را دنبال خواهد داشت که شامل ضعف عضلانی می‌باشند. شواهد نوروپاتی محیطی بدون علت دیگر (مثلاً دیابت شیرین) اندیکاسیون شروع درمان جایگزین کلیوی است. بسیاری از عوارضی که در بالا توضیح داده شدند، با دیالیز مرتفع می‌گردند، گرچه اختلالات غیراختصاصی خفیف ممکن است باقی بمانند.

1- twitching

2- uremic fetor

3- dysgeusia

4- Dual-energy X-ray absorptiometry

اختلالات درون ریز - متابولیک

متابولیسم گلوکز در CKD دچار اختلال می شود، کاهش سرعت افت گلوکز خون پس از دریافت بار گلوکز شاهدهی بر این مدعاست. با این حال قند خون ناشتا معمولاً طبیعی است یا فقط مختصری افزایش یافته است و عدم تحمل خفیف گلوکز به درمان اختصاصی نیاز ندارد. از آنجا که کلیه در پاکسازی انسولین از گردش خون نقش دارد، غلظت انسولین پلاسما در اکثر بیماران اورمیک، هم در حالت ناشتا و هم بعد از صرف غذا، افزایش خفیف تا متوسطی پیدا می کند. به علت این کاهش تخریب انسولین در کلیه، بیمارانی که تحت درمان با انسولین هستند، به موازات افت عملکرد کلیه ممکن است به کاهش پیشرونده دوز آن نیاز داشته باشند. بسیاری از داروهای کاهش دهنده قند خون از جمله گلیتین ها در نارسایی کلیه، نیاز به کاهش دوز دارند و مصرف بعضی از آنها مثل متفورمین، در صورتی که GFR به کمتر از نصف میزان طبیعی خود کاهش پیدا کرده باشد، ممنوع است.

در زنان مبتلا به CKD، میزان استروژن پایین است و اختلالات قاعدگی، نازایی، و ناتوانی در به پایان رساندن دوره بارداری شایع می باشند. وقتی GFR به حدود 40 mL/min کاهش پیدا کند، میزان سقط خودبه خودی بالا می رود، و تنها حدود ۲۰٪ از حاملگی ها به تولد زنده ختم می گردند و خود حاملگی نیز ممکن است پیشرفت بیماری کلیوی را تسریع نماید. زنان مبتلا به CKD که قصد بارداری دارند باید ابتدا با یک متخصص بیماری های کلیه مشورت نمایند و علاوه بر آن حاملگی با مشاوره یک مامای متخصص در حاملگی های پرخطر، صورت گیرد. در مردان مبتلا به CKD، سطوح کاهش یافته تستوسترون پلاسما، موجب اختلال عملکرد جنسی و الیگواسپرمی می شوند. بلوغ جنسی در نوجوانان مبتلا به CKD ممکن است حتی در صورت درمان با دیالیز، دچار تأخیر یا اختلال گردد. بسیاری از این اختلالات با انجام پیوند کلیوی موفقیت آمیز یا دیالیز شدید، بهبود می یابند یا برطرف می شوند.

اختلالات پوستی

اختلالات پوستی در CKD پیشرونده شایع می باشند. خارش کاملاً شایع است و یکی از آزاردهنده ترین تظاهرات وضعیت اورمیک است. در CKD پیشرفته، حتی با وجود انجام دیالیز ممکن است رنگدانه های پوست بیماران بیشتر شوند و به

نظر می رسد این حالت منعکس کننده رسوب متابولیت های رنگدانه دار محبوس شده یا اوروکروم ها باشد. گرچه بسیاری از اختلالات پوستی با انجام دیالیز بهتر می شوند، اما خارش اغلب پایدار است. اولین اقدامات درمانی عبارتند از: رد کردن اختلالات پوستی غیر مرتبط مانند گال، و درمان هیپرفسفاتمی که می توانند سبب ایجاد خارش شود. مرطوب کننده های موضعی، گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی خفیف، آنتی هیستامین های خوراکی، و پرتوتابی فرابنفش نتایج مفیدی در پی داشته اند.

یک وضعیت پوستی منحصر به بیماران مبتلا به CKD به نام درموپاتی فیبروزدهنده نفرورژنیک^۱ گزارش شده است که در آن، سفتی زیرجلدی پیشرونده به ویژه روی بازوها و ساق ها وجود دارد. این حالت شبیه به اسکلرومیکس ادم^۲ می باشد و بسیار به ندرت در آن دسته از مبتلایان به CKD، که با ماده حاجب تصویربرداری MRI، به نام گادولینیوم مواجهه داشته اند مشاهده می شود. طبق توصیه های اخیر در بیماران مبتلا به CKD مرحله ۳ ($30-59 \text{ mL/min}$) (GFR) باید مواجهه با گادولینیوم به حداقل برسد، و در افرادی که به CKD مرحله ۴-۵ مبتلا هستند ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$) باید از مصرف داروهای حاوی گادولینیوم اجتناب ورزید مگر در مواقعی که از نظر پزشکی ضروری باشد. وجود بیماری همزمان کبدی در این مواقع یک عامل خطر به نظر می رسد. به هر حال، در مواردی که انجام بررسی های تصویربرداری در برنامه درمانی بیمار حیاتی است، نباید بیماران را از انجام آن منع نمود، در این موارد، برداشت سریع گادولینیوم از طریق همودیالیز (حتی در بیمارانی که هنوز درمان جایگزینی کلیه دریافت نمی کنند)، در مدت کوتاهی بعد از تصویربرداری می تواند این عوارض را که گاهی مخرب هستند، کاهش دهد.

ارزیابی و درمان بیماران مبتلا به CKD

رویکرد اولیه

شرح حال و معاینه فیزیکی اغلب تا زمانی که بیمار دچار نارسایی کلیه نشود، علائم و نشانه های آشکار بیماری کلیوی خفیف هستند یا وجود ندارند. بنابراین، تشخیص بیماری کلیوی اغلب بیمار را متعجب می سازد و ممکن است نابروری

متمركز باشند. در تمام بیماران بالای ۳۵ سال مبتلا به CKD غیرقابل توجیه الکتروفورز پروتئین ادرار و سرم به منظور یافتن میلوم مولتیپل باید انجام گیرد، به‌ویژه اگر باکم‌خونی و سطح افزایش‌یافته یا حتی سطح طبیعی کلسیم سرم نامتناسب با نارسایی کلیوی همراه باشد. در حضور گلوبولونفروت، وجود بیماری‌های خودایمنی نظیر لوپوس و علل سبب‌شناختی عفونی مثل هپاتیت B و C و HIV باید ارزیابی گردند. اندازه‌گیری پی‌پی عملکرد کلیوی باید انجام گیرد تا سرعت تخریب کلیه مشخص گردد و اطمینان حاصل شود که روند بیماری مزمن حقیقی باشد نه حاد یا تحت حاد که روندهایی قابل بهبود هستند. غلظت‌های سرمی کلسیم، فسفر، ویتامین D، و PTH باید اندازه‌گیری شوند تا وجود بیماری متابولیک استخوانی بررسی گردد. غلظت هموگلوبین، آهن، ویتامین B₁₂، و فولات نیز باید ارزیابی گردند. ممکن است جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته مفید باشد چون دفع پروتئین بیش از ۳۰۰mg می‌تواند اندیکاسیونی جهت درمان با مهارکننده‌های ACE یا ARBs تلقی گردد.

مطالعات تصویربرداری سونوگرافی کلیه‌ها مفیدترین مطالعه تصویربرداری است که می‌تواند حضور دو کلیه، قرینه بودن آنها، تخمین اندازه کلیه، و رد وجود توده‌های کلیوی و شواهد انسداد را تأیید کند. از آن‌جا که طول می‌کشد تا کلیه‌ها در طی یک بیماری مزمن چروکیده شوند، کوچک بودن دوطرفه کلیه‌ها از تشخیص CKD درازمدت همراه با جوشگاه غیرقابل بازگشت حمایت می‌کند. اگر اندازه کلیه طبیعی باشد، ممکن است بیماری کلیوی، حاد یا تحت حاد باشد. موارد استثنا عبارت‌اند از نفروپاتی دیابتی (که در آن اندازه کلیه‌ها در آغاز نفروپاتی، و پیش از وقوع CKD افزایش می‌یابد)، آمیلوئیدوز و نفروپاتی HIV، که طی آنها ممکن است اندازه کلیه در حضور CKD، طبیعی باشد. بیماری کلیه پلی‌کیستیک که به درجاتی از نارسایی کلیوی رسیده است، تقریباً همیشه با بزرگ شدن کلیه‌ها به همراه کیست‌های متعدد تظاهر می‌کند (فصل ۳۳۹). اختلاف طول بیش از ۱cm بین دو کلیه، اختلال تکاملی یا فرآیند بیماری یک‌طرفه را مطرح می‌کند و یا ناشی از یک بیماری عروقی کلیوی همراه با نارسایی شریانی است که یک کلیه را بیش از دیگری درگیر

و انکار را در او برانگیزد. جنبه‌هایی خاص از شرح‌حال که مربوط به بیمار کلیوی می‌باشند، شامل سابقه فشارخون بالا (که می‌تواند موجب CKD شود یا به‌طور شایع‌تر حاصل CKD باشد)، دیابت شیرین، آزمایش ادرار غیرطبیعی، و مشکلات دوران بارداری نظیر پره‌اکلامپسی یا از دست رفتن زود هنگام محصول بارداری می‌باشند. شرح حال دارویی دقیقی باید اخذ گردد. برای مثال ممکن است بیمار فراموش کند مصرف مسکن‌ها را بیان کند. سایر داروهایی که باید مد نظر قرار گیرند عبارت‌اند از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2)، داروهای ضد میکروبی، داروهای شیمی‌درمانی، داروهای ضد ویروسی، مهارکننده‌های پمپ پروتون، مواد مسهل روده‌ای حاوی فسفات، و لیتیوم. در ارزیابی سندرم اورمیک، سؤال کردن درباره اشتها، کاهش وزن، تهوع، سسکه، ادم محیطی، کرامپ‌های عضلانی، خارش، و پاهای بی‌قرار بسیار مفید است. یک شرح حال دقیق از سابقه فامیلی بیماری کلیوی، به همراه ارزیابی تظاهرات ممکن در سایر اعضا مثل، تظاهرات شنوایی، بینایی و پوستی می‌تواند به تشخیص اشکال توارثی CKD (به عنوان مثال، بیماری فابری یا آلپورت، سیستینوز) یا مواجهه با یک عامل محیطی دارای اثر سمی بر کلیه (مثل فلزات سنگین، آریستولوشیک اسید^۱) منتهی شود. باید توجه داشت گاهی مواردی از الگوی خوشه‌ای CKD با علل سبب‌شناختی مختلف در برخی خانواده‌ها مشاهده می‌شود.

معاینه فیزیکی باید به فشارخون و آسیب عضو هدف ناشی از افزایش فشارخون متمرکز شود. بنابراین فوندوسکوپی و معاینه ناحیه جلوقلبی یا پره‌کوردیوم (ضربه بطن چپ، صدای قلبی چهارم) باید انجام شوند. فوندوسکوپی در بیمار دیابتی از نظر جستجوی شواهد رتینوپاتی دیابتی مهم است که در عین حال می‌تواند با نفروپاتی همراه باشد. سایر تظاهرات CKD در معاینه فیزیکی عبارت‌اند از ادم و پلی‌نورپاتی حسی. یافتن آستریکسی یا صدای مالشی پریکارد غیرمرتبط با سایر علل، معمولاً نشانگر وجود سندرم اورمیک هستند.

بررسی آزمایشگاهی مطالعات آزمایشگاهی باید بر جستجوی سرخ‌هایی به نفع بیماری زمینه‌ساز مسبب یا تشدیدکننده آسیب کلیوی و میزان آسیب کلیوی و عواقب آن

جمله نفريت بيناييني يا رويارويي با افت تسريع شده (GFR)، زمان سيلان خون بايد اندازه گيري شود و اگر افزايش يافته بود، بايد دسمو پرسين را بلافاصله قبل از انجام بيوپسي تجويز كرد.

يك دوره کوتاه همودياليز (بدون هپارين) نيز ممكن است قبل از نمونه برداري از كليۀ برای طبيعى كردن زمان سيلان خون در نظر گرفته شود.

اثبات تشخيص و تعيين عامل سبب شناختي CKD

مهم ترين گام تشخيصى نخست تمايز CKD كه تازه تشخيص داده شده از نارسايي كليوي حاد يا تحت حاد است، زيرا كه دو مورد آخر ممكن است به درمان اختصاصى بيمارى پاسخ دهند. براى اين منظور اندازه گيري هاى قبلى غلظت كراتينين سرم مفيد مى باشند. مقادير طبيعى در ماه ها يا حتى سال هاى اخير، مطرح مى سازند كه گستره فعلى اختلال عملکرد كليوي، بيشتر حاد به نظر مى رسد و بنابراين برگشت پذير مى باشد. در مقابل غلظت بالاي كراتينين سرم در گذشته، مطرح كننده وجود فرايندى مزمن به عنوان علت بيمارى كليۀ است. حتى اگر شواهد مزمن بودن وجود داشته باشد، احتمال آن وجود دارد كه فرايندى حاد (مانند کاهش ECFV، عفونت ادرارى يا انسداد، يا تماس با نفروتوكسين ها) روى وضعيتى مزمن سوار شده باشد. اگر شرح حال نشان دهنده تظاهرات سيستميك متعدد (مانند تب، پلي آرتريت، بثورات) باشد كه تازه شروع شده اند، بايد فرض را بر اين گذاشت كه نارسايي كليوي بخشي از يك بيمارى سيستميك حاد است.

در حالى كه نمونه برداري از كليۀ را معمولاً مى توان در مراحل اوليه CKD (مراحل ۱-۳) انجام داد، هميشه اين موضوع انديكاسيون ندارد. براى مثال، در بيمارى كه سابقه پانزده تا بيست سال ابتلا به ديابت شيرين نوع يك دارد و دچار رتينوپاتي، و پروتئينورى در محدوده نفروتوك مى باشد و فاقد هماچورى است، تشخيص نفروپاتي ديابتي بسيار محتمل است و به طور معمول نمونه برداري ضرورى نيست. اما، اگر يافته هاى ديگر وجود داشته باشند كه مشخصه نفروپاتي ديابتي نباشند، از جمله هماچورى يا سيلندرهاى گلبول سفيد، يا در غياب رتينوپاتي ديابتي، ممكن است بيمارى ديگرى وجود داشته باشد و شايد بيوپسي انديكاسيون داشته باشد.

مى كند. تشخيص بيمارى عروقى كليوي را مى توان با روش هاى مختلفى شامل سونوگرافي داير، مطالعات يزشكى هسته اى، CT و يا MRI انجام داد. اگر شك به نفروپاتي ناشى از ريفلاكس وجود داشته باشد (عفونت هاى مكرر ادرارى در كودكى، اندازه غيرقرينه كليۀ ها همراه با وجود جوشگاه در قطب هاى كليۀ)، ممكن است انجام سيستوگرام حين ادرار انديكاسيون داشته باشد. در هر حال در اغلب بيماران، زمانى كه بيمار به CKD مى رسد، ريفلاكس مرتفع شده است و اگر هم همچنان وجود داشته باشد، ترميم آن عملكرد كليوي را بهبود نمى بخشد. تصوير برداري با ماده حاجب نقش خاصى در بررسى CKD ندارد. از كاربرد ماده حاجب داخل ورىدى يا شريانى در بيمار مبتلا به CKD به خصوص در نفروپاتي ديابتي، به علت خطر نارسايي كليوي ناشى از ماده حاجب راديوگرافيك بايد تا حد امکان خوددارى كرد. در صورت اجتناب ناپذير بودن، اقدامات پيشگيرى كننده مناسب شامل پرهيز از کاهش حجم در زمان مواجهه با ماده حاجب، به حداقل رساندن ميزان ماده حاجب، و انتخاب مواد حاجب راديوگرافيك داراي حداقل سميت كليوي مى باشند. اقدامات اضافى كه به نظر مى رسد وخيم تر شدن عملكرد كليوي ناشى از ماده حاجب را تخفيف دهند عبارت اند از استفاده عاقلانه از محلول هاى حاوى بيكر بنات و N-استيل سيستئين.

نمونه برداري از كليۀ در بيمارى كه كليۀ هاى كوچك دوطرفه دارد، توصيه به نمونه برداري از كليۀ نمى شود. زيرا: (۱) از نظر تكنيكي دشوار مى باشد و با احتمال بالاي ايجاد خونريزى و ساير عواقب نامطلوب همراه است. (۲) معمولاً ميزان زيادى اسكار وجود دارد و ممكن است بيمارى زمينه ساز آشكار نباشد و (۳) فرصت ارايه درمان اختصاصى بيمارى گذشته است. ساير موارد منع انجام نمونه برداري كليوي عبارت اند از فشارخون بالاى كنترل نشده، عفونت فعال ادرارى، استعداد خونريزى (شامل مصرف داروى ضد انعقاد خون)، و چاقى شديد. نمونه برداري با راهنمايى سونوگرافي از طريق پوست بهترين رويكرد است، ولى رويكرد جراحى يا لاپاراسكوپى را به ويژه در بيماران تك كليۀ اى كه مشاهده مستقيم و كنترل خونريزى در آنها حياتى است، مى توان مد نظر قرار داد. در آن دسته بيماران مبتلا به CKD كه نمونه برداري كليۀ در آنها انديكاسيون دارد (به طور مثال شك به فرايند فعال همزمان يا اضافه شده از

در غیاب تشخیص بالینی، نمونه‌برداری از کلیه ممکن است تنها روش برای اثبات علت سبب‌شناختی CKD در مراحل اولیه باشد. در هر حال همچنان که در بالا ذکر شد، زمانی که CKD پیشرفته است و کلیه‌ها کوچک و دارای جوشگاه هستند، تلاش برای رسیدن به یک تشخیص اختصاصی سود چندانی ندارد و با خطرات قابل توجهی همراه است. اضافه شدن آزمون ژنتیک به مجموعه آزمون‌های تشخیصی رو به افزایش است چون الگوهای آسیب و اختلالات ریخت‌شناسی کلیه اغلب منعکس‌کننده مکانیسم‌های عامل هستند که منشأ آنها گاهی می‌تواند یک عامل مستعدکننده یا سبب‌شناختی ژنتیکی باشد.

درمان

بیماری مزمن کلیوی

درمان‌های اختصاصی معطوف به علل خاص زمینه‌ای CKD در جای دیگری توضیح داده شده‌اند. در بین آنها می‌توان از بهینه‌سازی کنترل قند خون در دیابت شیرین، داروهای سرکوب‌کننده ایمنی برای گلوومرولونفریت، و استفاده از درمان‌های خاص برای تأخیر سلول‌سازی در بیماری کلیه پلی‌کیستیک نام برد. زمان مطلوب برای اقدام به درمان‌های اختصاصی و غیر اختصاصی، معمولاً قبل از افت قابل سنجش GFR و به‌طور قطع قبل از تثبیت CKD می‌باشد. اندازه‌گیری متوالی و رسم نمودار سرعت افت GFR در تمامی بیماران سودمند می‌باشد. به محض مشاهده هر گونه تسریع در روند افت GFR، بررسی افزوده شدن فرآیندهای ثانویه حاد یا تحت حادی می‌توانند برگشت‌پذیر باشند ضروری است. این فرآیندها عبارت‌اند از کاهش ECFV، فشارخون بالای کنترل نشده، عفونت ادراری، اوروپاتی انسدادی جدید، مواجهه با داروهای نفروتوکسیک [مثل داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) یا مواد حاجب پرتونگاری، و فعال یا شعله‌ور شدن مجدد بیماری زمینه‌ای اولیه نظیر لوپوس یا واسکولیت].

کند کردن روند پیشرفت CKD

سرعت کاهش GFR در بین بیماران CKD متفاوت است. با این حال مداخلاتی که در ذیل می‌آیند، باید جهت تثبیت یا کند کردن افت کارکرد کلیوی مد نظر قرار گیرند.

کاهش فشارخون بالای داخل گلومرولی و پروتئینوری.

در بیماری‌های مختلف کلیوی، افزایش فشارهای پالایش داخل گلومرولی و هیپرتروفی گلومرولی در پاسخ به از دست رفتن تعدادی از نفرون‌ها روی می‌دهد. این پاسخ، غیر تطبیقی است و افت عملکرد کلیه را تسریع می‌کند، حتی اگر فرآیند ایجادکننده اولیه درمان شود یا خود به خود برطرف شود. کنترل افزایش فشارخون گلومرولی در کند کردن پیشرفت CKD دارای اهمیت می‌باشد. به علاوه فشارخون بالا با افزایش جریان در مویرگ‌های گلومرول پروتئینوری را افزایش دهد. در مقابل اثر محافظت‌کننده داروهای ضد فشارخون روی کلیه با کاهش پروتئینوری متعاقب آن سنجیده می‌شود. بنابراین هر چه درمان تجویز شده در کم کردن دفع پروتئین مؤثرتر باشد، اثر آن در جلوگیری از افت GFR بیشتر خواهد بود. این دیدگاه اساس دستورالعمل درمانی برای تثبیت فشارخون ۱۳۰/۸۰ میلی‌متر جیوه به عنوان فشارخون هدف در بیماران مبتلا به CKD دارای پروتئینوری می‌باشد.

مهارکننده‌های ACE و ARB‌ها، انقباض عروقی شریانه‌های وابران جریان خون گلومرول به واسطه آنژیوتانسین را مهار می‌کنند. این مهار به کاهش فشار پالایش داخل گلومرولی و پروتئینوری می‌انجامد. مطالعات شاهددار متعددی نشان داده‌اند که این داروها در کند کردن پیشرفت نارسایی کلیوی در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته CKD دیابتی و غیردیابتی مؤثر بوده‌اند. کند کردن پیشرفت CKD با اثر کاهنده پروتئینوری این داروها ارتباطی قوی دارد. در صورت عدم پاسخ ضد پروتئینوری هر کدام از داروها به تنهایی می‌توان درمان ترکیبی با استفاده از هر دو گروه مهارکننده‌های ACE و ARB‌ها را مدنظر داشت. ترکیب این دو دارو در مقایسه با تجویز هر کدام به تنهایی، با میزان کاهش بیشتری در پروتئینوری همراه است. از آنجایی که کاهش پروتئینوری نشانه بهبود وضعیت کلیوی است به نظر می‌رسد، ترکیب این دو دارو سودمند باشد. به هر حال ترکیب این دو دارو با بروز بیشتر آسیب حاد کلیه و حوادث قلبی ناگوار همراه است. بنابراین، در حال حاضر نمی‌توان با اطمینان مصرف توأم مهارکننده‌های ACE و ARB‌ها را به‌طور روتین تجویز کرد. اثرات جانبی این داروها شامل سرفه و آنژیوادم در مصرف مهارکننده‌های ACE و آنافیلاکسی و هیپرکالمی با مصرف هر دو گروه می‌باشند. افزایش پیشرونده غلظت

از مصرف مواد حاجب نفرو توکسیک و گادولینیوم باید خودداری کرد یا در صورتی که مصرف آنها از نظر طبی ضروری باشد، باید درست براساس دستورالعمل‌ها استفاده شوند.

آماده‌سازی بیمار برای درمان جایگزینی کلیه (فصل ۳۳۷ نیز مشاهده شود)

بهبود موقت علائم و نشانه‌های اورمی قریب‌الوقوع مثل بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، کرختی، و خارش ممکن است گاهی با محدودیت پروتئین قابل دستیابی باشد. گرچه این روش، خطر قابل توجه سوءتغذیه را در پی دارد و بنابراین باید به جای آن تصمیماتی برای درمان طولانی‌تر اتخاذ گردند. استفاده از دیالیز نگهدارنده و پیوند کلیه زندگی صدها هزار تن از بیماران مبتلا به CKD را در سراسر جهان طولانی‌تر کرده است. اندیکاسیون‌های واضح شروع درمان جایگزینی کلیه در بیماران مبتلا به CKD شامل پریکاردیت اورمیک، انسفالوپاتی، کرامپ عضلانی مقاوم به درمان، بی‌اشتهایی و تهوعی که مرتبط با علل برگشت‌پذیر نظیر زخم پپتیک نباشد، شواهد سوءتغذیه و اختلالات آب و الکترولیت و به‌ویژه هیپرکالمی یا افزایش ECFV که در برابر اقدامات درمانی مقاوم باشند، است.

توصیه‌هایی در خصوص زمان بهینه آغاز درمان جایگزینی

کلیه به دلیل تفاوت‌های فردی در شدت علائم اورمی و عملکرد کلیوی، تعیین آستانه خاص برای نیتروژن اوره یا سطح کراتینین جهت آغاز دیالیز توصیه نمی‌شود. علاوه بر این بیماران ممکن است به اورمی مزمن عادت کرده باشند و متوجه علائم نباشند و تنها پس از آغاز دیالیز و نگاه گذشته‌نگر به موضوع درک کنند که تا چه حد بدحال بوده‌اند. مطالعات پیشین مطرح می‌ساختند که آغاز دیالیز پیش از شروع علائم و نشانه‌های اورمی با طولانی شدن میزان بقا همراه است. این قضیه به مفهوم آغاز «سالم» منتهی گردید و با این فلسفه سازگاری دارد که بهتر است بیماران را در تمام مدت با احساسی خوب حفظ کرد نه اینکه اجازه داد بدحال و اورمیک شوند و بعد برای بازگرداندن آنها به سلامت بیشتر، با کمک دیالیز یا پیوند تلاش کرد. اگرچه مطالعات اخیر، همبستگی واضح بین دیالیز زودهنگام و بقای بهتر بیمار را تأیید نکرده‌اند، اما ممکن است این رویکرد برای برخی بیماران بهتر باشد. از نظر عملی، ممکن است آماده‌سازی

کراتینین سرم با مصرف این دوز دارو ممکن است وجود بیماری عروقی کلیوی در شریان‌های کوچک یا بزرگ را مطرح کند. ایجاد این عوارض جانبی ممکن است استفاده از داروهای ضد فشارخون خط دوم را به جای مهارکننده‌های ACE و ARB‌ها ایجاب کند. از میان بلوک‌کننده‌های کانال کلسیمی، دیلتیازم و وراپامیل ممکن است اثرات ضدپروتئینوری و محافظت‌کننده کلیوی قوی‌تری نسبت به دی‌هیدروپیریدین‌ها داشته باشند. حداقل دوز دسته پاسخ متفاوت را می‌توان در نظر گرفت: در یکی پیشرفت بیماری به شدت با فشارخون بالای سیستمیک و داخل‌گلومرولی و پروتئینوری همراه است (مثل نفروپاتی دیابتی، بیماری‌های گلومرولی) که در این نوع مهارکننده‌های ACE و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین احتمالاً انتخاب اول هستند و در نوع دیگر پروتئینوری خفیف است یا از ابتدا وجود ندارد (مثل بیماری کلیه پلی‌کیستیک بزرگسالان و سایر بیماری‌های لوله‌ای - بینایی) و بنابراین، نقش فشارخون بالای داخل‌گلومرولی کم‌اهمیت‌تر است و به همین دلیل سایر داروهای ضد فشارخون می‌توانند برای کنترل فشارخون بالای سیستمیک مفید باشند.

کند کردن روند پیشرفت بیماری دیابتی کلیه فصل ۴۱۸ را ملاحظه کنید.

درمان سایر عوارض بیماری مزمن کلیوی

تنظیم دوز دارو اگرچه دوز بازگیری اکثر داروها تحت تأثیر CKD قرار نمی‌گیرد، زیرا هیچ‌گونه دفع کلیوی در محاسبه دوز به کار نمی‌رود، اما دوز نگهدارنده بسیاری از داروها نیاز به تنظیم مجدد دارند. در مورد داروهایی که بیش از ۷۰٪ از دفع آنها از راه‌های غیرکلیوی از جمله دفع کبدی انجام می‌گیرد، تنظیم دوز ممکن است لازم نباشد. بعضی از داروها که باید از آنها اجتناب نمود عبارت‌اند از: مپریدین، متفورمین، و داروهای خوراکی پایین‌آورنده قند خون که توسط کلیه دفع می‌گردند. باید از NSAIDها به علت خطر افت بیشتر عملکرد کلیه اجتناب نمود. بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد فشارخون، و ضدآرتمی ممکن است به کاهش دوز یا تغییر در فاصله دوزها نیاز داشته باشند. چند لیست اینترنتی تنظیم دوز داروها بر اساس مرحله CKD یا GFR موجود هستند (نظیر <http://www.globalrph.com/renal dosing2.htm>).

کلیه به دنبال دوره‌ای از درمان دیالیز انجام می‌شود، گرچه در صورت اطمینان داشتن از غیرقابل اجتناب بودن نارسایی کلیه می‌توان اقدام به پیوند پیشگیرانه کلیه (به‌طور معمول از یک اهداکننده زنده) نمود.

کاربردهایی برای سلامت جهانی

در مقابل افت طبیعی و ریشه‌کنی موفق بسیاری از بیماری‌های عفونی ویران‌کننده، بیماری‌های متابولیک و عروقی در کشورهای در حال توسعه شیوع رو به رشد سریعی دارند. شیوع دیابت شیرین در این کشورها رو به افزایش است که احتمالاً تا حدی به دلیل تغییر در عادات غذایی، کاهش فعالیت بدنی، و افزایش وزن است. بنابراین متناسب با آن بیماری‌های عروقی و کلیوی نیز افزایش خواهند یافت. مؤسسه‌های مراقبت‌های بهداشتی باید برنامه‌ای برای بهبود غربالگری جهت کشف زودهنگام، پیشگیری، و برنامه‌های درمانی در این کشورها داشته باشند و باید تسهیلاتی برای آغاز آرایه گسترده‌تر درمان‌های جایگزین کلیوی فراهم کنند.

پیشرفته بیمار به اجتناب از عوارض خود فرایند دیالیز (از جمله کار نکردن فیستول برای همودیالیز، یا کار نکردن کاتتر دیالیز صفاقی) کمک کند، و به این ترتیب از عوارض همراه با جاگذاری مسیر موقت همودیالیز و خطرات ملازمش شامل سپسیس، خونریزی، ترومبوز، و همراهی با تسریع مرگومیر جلوگیری کند.

آموزش بیمار آماده‌سازی بیماران از نظر اجتماعی، روانشناختی و جسمی برای انجام درمان جایگزینی کلیه و انتخاب روش آغازگر مطلوب به صورت تدریجی و با کمک یک تیم چند تخصصی^۱ انجام می‌گیرد. در کنار اقدامات محافظه کارانه که در بخش‌های پیشین توضیح داده شد، آماده‌سازی بیماران با یک برنامه آموزشی فشرده و توضیح دادن درباره احتمال و زمان‌بندی شروع درمان جایگزینی کلیه و اشکال گوناگون درمان‌های موجود و گزینه‌های حداکثر مراقبت‌های محافظه کارانه غیر دیالیزی، مهم است. هر چقدر دانش بیماران درباره همودیالیز (چه در مرکز و چه در خانه)، دیالیز صفاقی، و پیوند کلیه بیشتر باشد، تصمیم‌گیری‌های بعدی آنها راحت‌تر و مناسب‌تر خواهد بود. احتمال اینکه بیمارانی که برنامه‌های آموزشی دریافت کرده‌اند، درمان دیالیز در خانه را انتخاب کنند بیشتر است. این رویکرد، فواید اجتماعی بیشتری دارد، زیرا درمان در خانه ارزان‌تر است و با کیفیت بهتر زندگی همراه است. برنامه‌های آموزشی باید قبل از CKD مرحله ۴ آغاز گردند تا بیمار عملکرد شناختی و زمان کافی جهت یادگیری مفاهیم مهم، امکان انتخاب آگاهانه، و انجام اقدامات کارگذاری ابزارهای لازم جهت درمان جایگزینی کلیه، را در اختیار داشته باشد.

یافتن منابع تأمین خدمات اجتماعی نیز از اهمیت زیادی برخوردار است. در مورد افرادی که ممکن است دیالیز در منزل یا پیوند پیش‌گیرانه کلیه دریافت کنند، آموزش زودهنگام افراد خانواده جهت انتخاب و آماده‌سازی آنها به عنوان کمک‌دهنده به بیمار برای انجام همودیالیز یا به عنوان اهداکنندگان بالقوه کلیه از لحاظ بیولوژیکی یا احساسی باید مدت‌ها قبل از شروع نارسایی کلیوی علامتدار انجام شود.

پیوند کلیه (فصل ۲۳۷) بهترین امکان را برای بازتوانی کامل فراهم می‌کند، زیرا دیالیز تنها بخش کوچکی از کارکرد بالایی کلیه را انجام می‌دهد و فاقد سایر عملکردهای کلیه شامل اثرات درون‌ریز و ضدالتهابی آن است به‌طور کلی پیوند

دیالیز در درمان نارسایی کلیوی

Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

ممکن است دیالیز برای درمان بیماری کلیوی مزمن یا حاد مورد نیاز باشد. کاربرد درمان‌های جایگزینی کلیوی ممتد^۲ (CRRT) و دیالیز با اثربخشی پایین و آهسته^۳ (SLED) منحصر به درمان نارسایی حاد کلیوی است و در فصل ۳۳۴ درباره آن بحث شده است. این روش‌ها به صورت ممتد (CRRT) یا طی ۶ تا ۱۲ ساعت در هر جلسه (SLED)، انجام می‌گیرند بر خلاف همودیالیز متناوب که در هر جلسه^۳ تا ۴ ساعت به طول می‌انجامد. **منافع و ضررهای CRRT و SLED در فصل ۳۳۴ بحث شده‌اند.**

1- multidisciplinary

2- continuous renal replacement therapies

3- slow low-efficiency dialysis

انتخاب‌های درمانی در بیماران مبتلا به ESRD

معیارهای مورد قبول شایع برای آغاز دیالیز نگه‌دارنده در بیماران عبارت‌اند از وجود سندرم‌های اورمیک، وجود هیپرکالمی که به اقدامات محافظه کارانه پاسخ ندهد باشد، افزایش حجم مایع خارج سلولی با وجود درمان با دیورتیک‌ها، اسیدوز مقاوم به درمان طی، استعداد به خونریزی، و میزان پاکسازی کراتینین یا میزان GFR تخمینی کمتر از 10 mL/min به ازای هر $1/73$ متر مربع از سطح بدن (فصل ۳۳۵ برای معادلات محاسبه‌کننده مشاهده شود). ارجاع به موقع به نفرولوژیست برای برنامه‌ریزی پیشرفته و ایجاد مسیر لازم برای انجام دیالیز، آموزش درباره انتخاب‌های درمانی ESRD، و درمان عوارض نارسایی مزمن کلیوی پیشرفته مانند افزایش فشارخون، اسیدوز، کم‌خونی، و هیپرپاراتیروئیدی ثانویه توصیه می‌شود. داده‌های اخیر حاکی از این مطلب است که تعداد قابل توجهی از موارد ESRD به دنبال حمله‌های نارسایی حاد کلیوی رخ می‌دهند، به خصوص در بیمارانی که مبتلا به CKD زمینه‌ای هستند. علاوه بر این، شروع دیالیز پیش‌گیرانه در GFR بین ۱۰ الی ۱۴ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای هر $1/73$ متر مربع از سطح بدن، در مقایسه با آغاز دیالیز به هنگام وقوع علایم اورمی مزمنی در پی ندارد.

در ESRD، گزینه‌های درمانی عبارت‌اند از همودیالیز (در مرکز یا در منزل)، دیالیز صفاقی چه به شکل دیالیز صفاقی ممتد سرپایی^۱ (CAPD) یا دیالیز صفاقی چرخه‌ای ممتد^۲ (CCPD)، یا پیوند (فصل ۳۳۷). اگرچه تفاوت‌های جغرافیایی قابل توجهی در الگوی عملی وجود دارد، اما همچنان همودیالیز شایع‌ترین روش درمانی ESRD در ایالات متحده آمریکا می‌باشد (بیش از ۹۰٪ از بیماران). برعکس همودیالیز، دیالیز صفاقی به صورت ممتد انجام می‌شود، اما از نظر پاکسازی مواد محلول بسیار کم‌اثرتر است. با وجودی که کارآزمایی‌های بالینی وسیعی پیامدهای همودیالیز و دیالیز صفاقی را در بین بیمارانی که به طور تصادفی انتخاب شده‌اند مقایسه می‌کنند هنوز کامل

در کشورهای توسعه‌یافته، به ندرت از دیالیز صفاقی برای درمان نارسایی حاد کلیوی استفاده می‌شود زیرا با افزایش خطر عفونت (همچنان که در ذیل خواهد آمد) و میزان کمتر پاکسازی در واحد زمان همراه می‌باشد. تمرکز این فصل بر روی استفاده از دیالیز صفاقی و همودیالیز جهت بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) خواهد بود.

دسترسی وسیع به دیالیز موجب افزایش طول عمر صدها هزار نفر از بیماران مبتلا به ESRD شده است. هم‌اکنون تنها در ایالات متحده حدود ۶۱۵۰۰۰ بیمار مبتلا به ESRD وجود دارد که اکثریت آنها به دیالیز نیاز دارند. میزان بروز ESRD ۳۵۷ مورد در هر میلیون نفر جمعیت در هر سال است. میزان بروز در سیاهپوستان آمریکا (۹۴۰ مورد در هر یک میلیون نفر جمعیت در هر سال) در مقایسه با آمریکایی‌های سفیدپوست (۲۸۰ مورد در هر یک میلیون نفر جمعیت در هر سال) به طور نامتناهی بالاتر است. در ایالات متحده آمریکا، شایع‌ترین علت ESRD، دیابت شیرین است که امروزه مسؤول حدود ۴۵ درصد از موارد تازه تشخیص داده شده ESRD می‌باشد. علت ESRD در حدود ۳۰ درصد از بیماران مبتلا، به فشارخون بالا نسبت داده شده است، گرچه مشخص نیست که در این موارد افزایش فشارخون، علت است، یا پیامد بیماری عروقی یا سایر علل ناشناخته نارسایی کلیوی می‌باشد. سایر علل شایع ESRD عبارت‌اند از گلوMERULونفریت، بیماری کلیه پلی‌کیستیک، و اوروپاتی انسدادی.

در سطح جهانی، میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به ESRD در اروپا و ژاپن حداقل است ولی در کشورهای در حال توسعه بسیار بالا است که علت این امر، محدودیت دسترسی به دیالیز است. در ایالات متحده میزان مرگ و میر سالیانه بیماران دیالیزی کمی کاهش یافته است ولی همچنان بسیار بالا است. میزان بقای ۵ ساله آنان قریب به ۳۵ تا ۴۰ درصد می‌باشد. مرگ این بیماران به طور عمده ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی و عفونت‌ها است (به ترتیب قریب به ۴۰ و ۱۰ درصد مرگ‌ها را به خود اختصاص می‌دهند). سن بالا، جنس مذکر، نژاد غیرسیاه، دیابت شیرین، سوء تغذیه، و بیماری زمینه‌ای قلبی، پیش‌بینی‌کننده‌های مهم مرگ می‌باشند.



1- continuous ambulatory peritoneal dialysis

2- continuous cyclic peritoneal dialysis

نشده‌اند، اما در اغلب گزارشات نتایج درمانی در هر دو روش مشابه بوده‌اند و تصمیم‌گیری برای انتخاب روش اغلب براساس ترجیح شخصی و ملاحظات کیفیت زندگی انجام می‌گیرد.

همودیالیز

همودیالیز بر اساس انتشار مواد محلول از خلال یک غشای نیمه تراوا می‌باشد. حرکت مواد زائد متابولیک در جهت شیب^۱ غلظت، از گردش خون به سمت مایع دیالیز صورت می‌پذیرد. میزان سرعت انتقال انتشاری در پاسخ به عواملی از جمله بالا بودن شیب غلظت، مساحت سطح غشای دیالیز، و ضریب انتقال غشا افزایش می‌یابند. مورد آخر به میزان نفوذپذیری و ضخامت غشا، اندازه مولکولی ذرات محلول، و شرایط جریان مواد در دو طرف غشا بستگی دارد. بر اساس قوانین انتشار، هر چه اندازه مولکولی ذرات بزرگ‌تر باشد، سرعت انتقال آنها از خلال غشا آهسته‌تر است. یک مولکول کوچک نظیر اوره (60 Da) به میزان قابل ملاحظه‌ای پاکسازی می‌شود، در حالی که پاکسازی مولکول‌های بزرگ‌تر نظیر کراتینین (113 Da) با کارایی کمتری صورت می‌گیرد. علاوه بر پاکسازی انتشاری، ممکن است حرکت مواد زائد تولید شده از گردش خون به سمت مایع دیالیز، از طریق اولترافیلتراسیون^۲ نیز صورت گیرد. در پاکسازی همرفتی^۳، به دلیل کشش حلال^۴، مواد محلول هم پای آب شسته می‌شوند و از خلال غشای نیمه تراوا دیالیز عبور داده می‌شوند.

دستگاه دیالیزکننده

همودیالیز از سه جزء اساسی تشکیل شده است: قسمت دیالیزکننده (dialyzer)، ترکیب و نحوه تحویل مایع دیالیز (dialysate)، و سیستم تحویل خون (شکل ۱-۳۳۶). قسمت دیالیزکننده از یک بخش پلاستیکی ساخته شده است که می‌تواند خون و مایع دیالیز را با سرعت‌های بسیار بالا به‌طور همزمان به جریان بباندازد. قسمت دیالیزکننده از نوع فیبر توخالی، شایع‌ترین نوع مورد استفاده در ایالات متحده آمریکا است. این دیالیزکننده‌ها از دسته‌هایی از لوله‌های موئینه تشکیل شده‌اند که خون از داخل آنها و مایع دیالیز از سطح خارجی آنها عبور می‌کند. بخش عمده دیالیزکننده‌هایی که در حال حاضر در ایالات متحده تولید می‌شوند غشاهای صناعی «سازگار زیستی» هستند که از

پلی‌سولفون یا ترکیبات مرتبط ساخته شده‌اند (در مقابل غشاهای «سازگار زیستی» قدیمی‌تر که آبشار کمپلمان را فعال می‌کردند). میزان دفعات استفاده مجدد از دستگاه‌های همودیالیزکننده و مسیرهای خونی در سطح جهان متفاوت است. به‌طور کلی با کاهش قیمت مواد یک بار مصرف، کاربرد آنها افزایش یافته است. فرم آل‌دئید، پراستیک اسید - پراکسید هیدروژن، گلو تار آل‌دئید، و آب ژاول همگی به عنوان موادی که قابل استفاده مجدد هستند به کار می‌روند.

مایع دیالیز

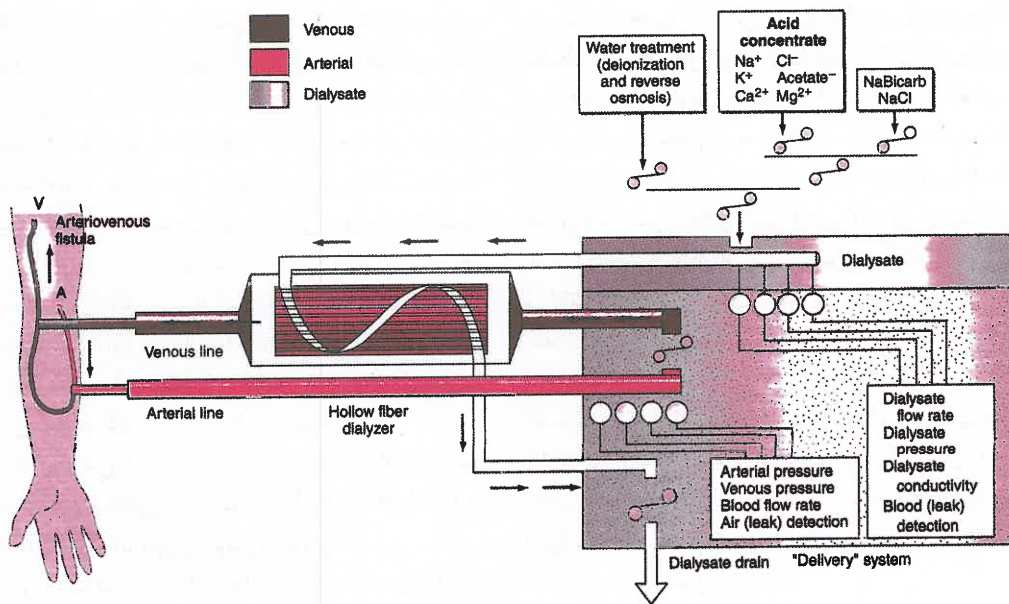
غلظت پتاسیم مایع دیالیز ممکن است بین ۴-۰ mmol/L تغییر کند که این میزان به غلظت پتاسیم سرم بیمار قبل از انجام دیالیز بستگی دارد. غلظت معمول کلسیم مایع دیالیز ۱/۲۵ mmol/L (۲/۵ meq/L) می‌باشد. گرچه ممکن است در شرایط خاص به اصلاح نیاز داشته باشد (مثلاً ممکن است در بیماران مبتلا به هیپوکالمی ناشی از هیپرپاراتیروئیدی ثانویه یا کسانی که پاراتیروئیدکتومی شده‌اند غلظت‌های بالاتر کلسیم مورد استفاده قرار گیرند). غلظت سدیم مایع دیالیز به‌طور معمول ۱۳۶ الی ۱۴۰ mmol/L می‌باشد. در بیمارانی که در هنگام انجام دیالیز به‌طور مکرر دچار افت فشارخون می‌شوند، اغلب از "مدل‌سازی سدیمی" برای تعادل متقابل با گرایان‌های اسمولی مربوط به اوره استفاده می‌شود. در این روش، غلظت سدیم مایع دیالیز به تدریج کاهش می‌یابد و از حدود ۱۵۵-۱۴۵ میلی‌مول بر لیتر به غلظت‌های ایزوتونیک (۱۳۶-۱۴۰ میلی‌مول بر لیتر) در انتهای دیالیز می‌رسد که به‌طور تیبیک به صورت پلکانی یا به صورت خطی یا تصاعدی کاهش می‌یابد. غلظت سدیم بالاتر مایع دیالیز و مدل‌سازی سدیم می‌تواند بیماران را به تعادل مثبت سدیم مستعد کند. و تشنگی بیماران را افزایش دهد؛ بنابراین از آنجا که این استراتژی‌ها می‌توانند سبب بهبود افت فشارخون حین دیالیز شوند ممکن است در بیماران مبتلا به فشارخون بالا یا بیمارانی که بین جلسات دیالیز وزن‌گیری زیادی دارند مناسب نباشند. از آنجا که بیماران هر بار حین دیالیز با حدود ۱۲۰ لیتر آب مواجهه دارند، آب استفاده شده در مایع دیالیز باید پالایش، سختی‌زدایی،

1- gradient

2- ultrafiltration

3- convective clearance

4- solvent drag



شکل ۱-۳۳۶. نمایی از همودیالیز. A، شریان؛ V، ورید.

دیالیز، مایع دیالیز غلیظ را با آب رقیق می‌کند و دما، رسانایی، و جریان مایع دیالیز را تحت کنترل دارد.

سیستم دسترسی دیالیز

فیستول، گرفت^۳، یا کاتتری که از درون آن خون لازم برای همودیالیز از بدن گرفته می‌شود، اغلب مسیر دسترسی دیالیز نامیده می‌شود. یک فیستول ذاتی که از آناستوموز بین یک شریان و یک ورید ایجاد می‌شود (مثلاً فیستول سیمینو - برشیا^۴ که در آن انتهای ورید سفالیک از طریق جانبی به شریان رادیال آناستوموز می‌شود)، باعث می‌شود که ورید خصوصیات یک شریان را پیدا کند. به کمک این روش، در مراحل بعدی، استفاده از آن جهت کارگذاری سوزن‌های بزرگ (به‌طور تیپیک شماره ۱۵) در داخل ورید برای دستیابی به گردش خون تسهیل می‌شود. گرچه فیستول‌ها بالاترین میزان بازماندن طولانی‌مدت را در بین تمامی روش‌های دسترسی به مسیر دیالیز دارند، اما در گروه اندکی از بیماران در ایالات متحده مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای بسیاری از

سیستم تحویل خون

این سیستم از یک مدار خارج پیکری^۱ و محل اتصال دستگاه دیالیز به بدن تشکیل شده است. دستگاه دیالیز متشکل از یک پمپ خون، سیستم تحویل محلول دیالیز، و مانیتورهای ایمنی مختلف می‌باشد. پمپ خون، خون را از محل اتصال به بدن به حرکت درمی‌آورد و پس از عبور از دستگاه دیالیزکننده به بدن بیمار بازمی‌گرداند. سرعت جریان خون ممکن است بین ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد که بستگی به نوع و یک پارچگی دسترسی عروقی دارد. با دستکاری فشار هیدروستاتیک منفی موجود در قسمت مایع دیالیز سیستم می‌توان به مقدار برداشت مورد نظر مایع یا اولترافیلتراسیون دست یافت. غشاهای دیالیزی، ضریب‌های اولترا فیلتراسیون متفاوتی دارند (یعنی مقدار مایع برحسب میلی‌لیتر که به ازای هر میلی‌مترجیوه فشار در دقیقه برداشت می‌شود) و بنابراین همراه با تغییرات فشار هیدرواستاتیک، میزان جابه‌جایی مایع می‌تواند تغییر یابد. سیستم تحویل

1- extracorporeal
3-graft

2- dialysis access
4- Cimino-Brescia fistula

در مجموع، نفرولوژیست‌ها، رادیولوژیست‌های مداخله‌گر^۱ و جراحان عروق از کارگذاری کاتترها به داخل وریدهای ساب‌کلاوین اجتناب می‌کنند؛ با وجودی که جریان در ورید ساب‌کلاوین معمولاً عالی است، اما تنگی ساب‌کلاوین عارضه‌ای شایع است و در صورت ایجاد احتمالاً امکان دسترسی عروقی دائمی (یعنی فیستول یا پیوند) از اندام همان طرف را از بین می‌برد. میزان عفونت ممکن است در کاتترهای فمورال بیشتر باشد. در بیمارانی که عوارض متعدد مسیر عروقی دارند و هیچ گزینه دیگری برای دسترسی عروقی دائمی ندارند، کاتترهای تونل‌دار ممکن است آخرین «مسیر زندگی» جهت انجام همودیالیز باشند. رویکردهای کارگذاری کاتتر از مسیر داخل کمری یا داخل کبدی به ورید اجوف تحتانی ممکن است در صورت تنگی یا ترومبوز ورید اجوف فوقانی یا سایر وریدهای مرکزی تخلیه‌کننده اندام‌های فوقانی مورد نیاز باشد.

اهداف دیالیز

در روش همودیالیز، خون هیپرین‌دار با سرعتی معادل ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه از قسمت دیالیزکننده عبور داده می‌شود در حالی که مایع دیالیز در جهت مخالف جریان خون و با سرعت ۵۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه جریان دارد. کارایی دیالیز توسط جریان خون و مایع دیالیز در قسمت دیالیزکننده و همین‌طور خصوصیات قسمت دیالیزکننده (نظیر کارایی آن در پاکسازی مواد محلول) تعیین می‌شود. دوز دیالیز که به صورت کسر پاکسازی اوره در طی یک دوره درمان دیالیز تعریف می‌گردد، تحت تأثیر اندازه جثه بیمار، کارکرد کلیوی باقیمانده، میزان پروتئین دریافتی از رژیم غذایی، درجه آنابولیسم یا کاتابولیسم، و وجود بیماری‌های همزمان دیگر می‌باشد.

از زمانی که مطالعات برجسته سارجنت^۲ و گاج^۳ سنجش میزان دیالیز با استفاده از غلظت اوره را با میزان عوارض در «مطالعه دیالیز همیارانه ملی» مرتبط دانستند، میزان دریافت دیالیز اندازه‌گیری شده است و به عنوان شاخص اطمینان کیفیت و وسیله بهبود در نظر گرفته شده است. با وجود آنکه کسر برداشت نیتروژن اوره و مشتقات آن به عنوان روش استاندارد برای ارزیابی «کفایت دیالیز» در نظر گرفته می‌شود،

بیماران، پیوند شریانی - وریدی (که جاگذاری ماده‌ای صنایعی، معمولاً پلی‌تترافلورو اتیلن، بین یک شریان و یک ورید می‌باشد) یا یک کاتتر دیالیزی تونل‌دار کار گذاشته می‌شود. در سال‌های اخیر نفرولوژیست‌ها، جراحان عروق، و سیاست‌گذاران مراقبت‌های بهداشتی در ایالات متحده آمریکا مشوق ایجاد فیستول‌های شریانی - وریدی در گروه بیشتری از بیماران بوده‌اند (برنامه ابتکاری «نخست فیستول»). متأسفانه حتی گاهی پس از ایجاد فیستول‌های شریانی - وریدی ممکن است آنها به میزان کافی تکامل نیابند تا مسیر قابل اطمینانی برای دستیابی به گردش خون فراهم کنند و یا ممکن است در آغاز پیدایش، دچار ترومبوز شوند.

کار گذاشتن گرافت و کاتتر، بیشتر برای افرادی توصیه می‌شود که وریدهایی با قطر کم دارند، یا افرادی که وریدهایشان در اثر سوراخ کردن مکرر یا بعد از بستری طولانی مدت در بیمارستان دچار آسیب شده‌اند. مهم‌ترین عارضه گرافت‌های شریانی وریدی، ترومبوز گرافت و نارسایی آن است که به‌طور عمده به علت هیپرپلازی لایه انتیما در محل آناستوموز بین گرافت و ورید گیرنده می‌باشد. وقتی که گرافت‌ها (و یا فیستول‌ها) دچار نارسایی می‌شوند، می‌توان از آنژیوپلاستی تحت هدایت کاتتر برای متسع کردن تنگی‌ها استفاده کرد. پایش فشارهای وریدی در جریان دیالیز و جریان مسیر، اگرچه معمول نیست برای شناسایی زود هنگام نارسایی قریب‌الوقوع عروقی مسیر دسترسی استفاده کرد. علاوه بر افزایش میزان نارسایی مسیر دیالیز، گرافت‌ها و (به خصوص) کاتترها با میزان بسیار بالاتری از عفونت نسبت به فیستول‌ها همراهی دارند.

کاتترهای داخل وریدی دهانه‌گشاد^۱ اغلب برای بیماران مبتلا به بیماری کلیوی حاد یا مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرند. جهت افرادی که تحت همودیالیز نگهدارنده هستند، اغلب وقتی که پیوندها و فیستول‌های شریانی وریدی دچار شکست شده باشند یا به دلیل ملاحظات کالبدشناختی ممکن نباشند از کاتترهای تونل‌دار^۲ (یا کاتتر جدا یا یک کاتتر منفرد با^۳ مجرا) استفاده می‌شود. این کاتترها در زیر پوست قرار داده می‌شوند، تونل میزان انتقال باکتری از پوست را کاهش می‌دهد که باعث کاهش میزان عفونت در مقایسه با کاتترهای موقت غیر تونل‌دار می‌شود. بیشتر کاتترهای تونل‌دار در وریدهای ژوگولار داخلی کار گذاشته می‌شوند. وریدهای ژوگولار خارجی، فمورال و ساب‌کلاوین نیز ممکن است مورد استفاده قرار گیرند.

1- large-bore catheters

2- tunneled

3- interventional radiologist

4- Sargent

5- Gotch

یک کارآزمایی بالینی تصادفی چندمرکزی بزرگ (مطالعه HEMO) نتوانست تفاوتی بین میزان مرگ و میر نشان دهد که در ارتباط با میزان اختلاف زیاد در پاکسازی اوره باشد. اهداف اخیر عبارت‌اند از نسبت کاهش اوره (کسر کاهش نیتروژن اوره خون در هر جلسه همودیالیز) بیشتر از ۶۵ تا ۷۰٪ و شاخص پاکسازی آب بدن \times زمان محصول (KT/V) بالای ۱/۲ یا ۱/۰۵ بسته به اینکه آیا غلظت اوره «متعادل» شده است یا خیر. بیشتر بیماران مبتلا به ESRD به ۹ تا ۱۲ ساعت دیالیز در هفته نیاز دارند که معمولاً در ۳ جلسه مساوی انجام می‌شود. مطالعات متعددی مطرح ساخته‌اند که مدت جلسات همودیالیز طولانی‌تر ممکن است سودمند باشد (مستقل از پاکسازی اوره)، گرچه این مطالعات توسط انواع مختلفی از خصوصیات بیمار شامل اندازه بدن و وضعیت تغذیه مخدوش می‌شوند. «میزان» همودیالیز را باید برای هر فرد به صورت جداگانه تعیین نمود و عواملی به جز نیتروژن اوره باید مد نظر قرار گیرند که عبارت‌اند از: کفایت اولترافیلتراسیون یا میزان برداشت مایع و کنترل هیپرکالمی، هیپرفسفتمی، و اسیدوز متابولیک. یک کارآزمایی بالینی تصادفی جدید (کارآزمایی کارگروه همودیالیز مکرر) نشان داد که بر اساس گفته خود بیماران انجام ۶ بار در هفته همودیالیز به جای دفعات سه بار در هفته معمول آن، سبب بهبود کنترل فشارخون بالا و هیپرفسفتمی، کاهش توده بطن چپ، و بهبود وضعیت سلامت جسمی بیمار می‌شود. کارآزمایی انجام گرفته برای مقایسه همودیالیزهای مکرر شبانه با همودیالیز معمول در خانه تأثیر قابل توجهی را بر توده بطن چپ یا وضعیت سلامت جسمی گزارش شده توسط خود بیمار نشان نداد. در نهایت ارزیابی داده‌های سیستم ثبت داده‌کلوی ایالات متحده افزایش قابل توجه مرگ‌ومیر و بستری در بیمارستان به علت نارسایی قلبی را به دنبال طولانی‌تر شدن فواصل مابین جلسات دیالیز در اثر انجام دیالیز «آخر هفته» نشان داد.

عوارض حین همودیالیز

افت فشارخون شایع‌ترین عارضه حاد همودیالیز به‌ویژه در بین دیابتی‌ها می‌باشد. به نظر می‌رسد که عوامل زیادی خطر ایجاد افت فشارخون را افزایش می‌دهند از جمله اولترافیلتراسیون بیش از حد همراه با ناکافی بودن پُرشدگی جبرانی رگ‌ها، نقص در پاسخ‌های وازواکتیو یا اتونوم، انحرافات اسمولی، استفاده زیاد از حد از داروهای

ضد فشارخون، و کاهش ذخیره قلبی. بیماران دارای فستول‌ها و پیوندهای شریانی - وریدی ممکن است دچار نارسایی قلبی با برون‌ده بالا به علت شانت خون به داخل مسیر دسترسی دیالیز شوند که در مواردی نادر ممکن است این مسأله، بستن فستول یا گرفت را ضروری سازد. در گذشته، استفاده از استات به عنوان بافر در مایع دیالیز، به دلیل اثرات متسع‌کنندگی عروقی و تضعیف‌کنندگی قلبی آن، از علل شایع افت فشارخون بود. از زمانی که مایع‌های دیالیز حاوی بیکربنات به بازار عرضه شده‌اند، افت فشارخون مربوط به دیالیز کمتر شده است. کنترل افت فشارخون ایجاد شده در طی دیالیز عبارت است از قطع اولترافیلتراسیون، تجویز ۱۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌لیتر سالین ایزوتونیک یا ۱۰ میلی‌لیتر از سالین هیپرتونیک اشباع شده ۲۳٪، یا تجویز آلبومین کم نمک با ارزیابی دقیق وزن خشک، و انجام مدل‌سازی اولترافیلتراسیون که در آن مایع بیشتری در آغاز نسبت به انتهای دیالیز برداشت می‌شود، می‌توان از بسیاری از موارد افت فشارخون در طی دیالیز جلوگیری کرد. سایر مانورهایی که برای این منظور استفاده می‌شوند عبارت‌اند از اولترافیلتراسیون متوالی و به دنبال آن انجام دیالیز، سرد کردن مایع دیالیز در حین انجام دیالیز؛ و پرهیز از مصرف غذای سنگین در طی دیالیز. میدودرین که یک داروی α_1 - آدرنرژیک انتخابی خوراکی است توسط برخی از پزشکان توصیه شده است، اما شواهد کافی برای بی‌خطر بودن و کارآمدی آن به منظور استفاده روتین وجود ندارد.

کرامپ‌های عضلانی نیز از جمله عوارض شایع در حین انجام دیالیز می‌باشند. عامل سبب شناختی کرامپ‌های مرتبط با دیالیز روشن نشده است. تغییرات خون‌رسانی عضلات، برداشت بیش از حد سریع حجم (به‌طور مثال بیش از ۱۰ تا ۱۲ میلی‌لیتر در ساعت به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، یا برداشت تعیین شده تا زیر حد وزن خشک تخمینی، اغلب کرامپ‌های مرتبط با دیالیز را برمی‌انگیزاند. راهبردهایی که می‌توان برای جلوگیری از کرامپ‌های عضلانی به کار برد عبارت‌اند از کاهش میزان مایع برداشت شده از بدن در طی دیالیز، تعیین نمودار اولترافیلتراسیون، و مدل‌سازی سدیم (به مطالب قبلی مراجعه شود).

واکنش‌های شبه آنافیلاکسی نسبت به دستگاه دیالیزکننده، به‌ویژه در اولین بار استفاده از آن، بیش از همه با غشاهای حاوی سلولز گزارش شده است که ناسازگاری

اشکال دیالیز صفاقی

دیالیز صفاقی می‌تواند به صورت دیالیز صفاقی سرپایی مداوم^۱ (CAPD)، دیالیز صفاقی دوره‌ای مداوم^۲ (CCPD)، و یا ترکیبی از هر دو انجام پذیرد. در CAPD، محلول دیالیز به صورت دستی در طی روز به داخل حفره صفاقی انفوزیون می‌شود و روزانه ۳ تا ۵ بار تعویض می‌گردد. انفوزیون شبانه مایع معمولاً در زمان خواب انجام می‌گیرد و مایع در تمام طول شب در حفره صفاقی باقی می‌ماند. در CCPD، تعویض مایع به صورت خودکار و معمولاً در شب صورت می‌گیرد، بیمار به دستگاه تحویل‌دهنده دوره‌ای اتوماتیک وصل می‌گردد و این دستگاه در زمانی که بیمار خواب است، دوره‌های تعویض را انجام می‌دهد. تعداد چرخه‌های تعویض مورد نیاز برای به بهینه‌سازی پاکسازی محلول صفاقی، بسته به خصوصیات غشای صفاقی فرق می‌کند؛ در این جا هم مانند همودیالیز، باید پیگیری دقیق پاکسازی محلول جهت اطمینان از «کفایت» دیالیز انجام گیرد.

محلول‌های دیالیز صفاقی به صورت بسته‌بندی‌هایی با حجم‌های مختلف که از ۱/۵ تا ۳ لیتر متفاوت است، موجودند. تفاوت عمده میان دیالیز به کار رفته در دیالیز صفاقی و همودیالیز این است که در دیالیز صفاقی غلظت بالای محلول‌های دیالیز صفاقی سبب برداشت مواد محلول و مایع می‌شود در حالی که برداشت مواد محلول در همودیالیز وابسته به شیب غلظت است و برداشت مایع نیز نیازمند فشار تراغشایی می‌باشد. به‌طور تیپیک غلظت‌های مختلف دکستروز در ایجاد غلظت بالای مایع دیالیز صفاقی نقش دارند. ایکودکسترتین نوعی کربوهیدرات غیرقابل جذب است که می‌توان به جای دکستروز از آن استفاده کرد. مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که اولترافیلتراسیون با استفاده از محلول‌های حاوی ایکودکسترتین کارآمدتر از محلول‌های حاوی دکستروز بوده‌اند. ایکودکسترتین به‌طور تیپیک به عنوان «خط آخر» در درمان بیماران تحت CCPD یا برای ماندگاری طولانی‌مدت‌تر در بیماران تحت CAPD به کار می‌رود. شایع‌ترین مواد افزودنی به کار رفته در محلول‌های دیالیز صفاقی عبارت‌اند از هپارین جهت پیش‌گیری از انسداد مجرای درونی کاتتر دیالیز توسط فیبرین، و

زیستی دارند. واکنش‌ها به دستگاه دیالیزکننده را می‌توان را به نوع A و B تقسیم کرد. واکنش‌های نوع A به واکنش ازدیاد حساسیت میان مدت با واسطه IgE در برابر اکسید اتیلن به کار رفته در روند استریل کردن دستگاه‌های دیالیزکننده جدید نسبت داده می‌شود. به‌طور تیپیک این واکنش، زمان کوتاهی بعد از شروع درمان (در عرض چند دقیقه نخست) روی می‌دهد و می‌تواند به سوی آنافیلاکسی تمام‌عیار پیشرفت کند، مگر آنکه درمان فوراً قطع گردد. درمان با استروئیدها یا اپی‌نفرین ممکن است در صورت شدید بودن علائم ضروری باشد. واکنش نوع B شامل مجموعه علائمی غیراختصاصی از درد قفسه سینه و درد پشت است که به نظر می‌رسد از فعال‌سازی کمپلمان و آزادسازی سیتوکین‌ها ناشی شده باشند. این علائم به‌طور تیپیک چندین دقیقه بعد از شروع دیالیز ایجاد می‌شوند و با ادامه یافتن دیالیز طی زمان از بین می‌روند.

دیالیز صفاقی

در دیالیز صفاقی، ۱/۵ تا ۳ لیتر از یک محلول حاوی دکستروز به داخل حفره صفاقی انفوزیون می‌شود و اجازه داده می‌شود تا به مدت معینی که معمولاً ۲ تا ۴ ساعت است، در محل باقی بماند. نظیر آنچه در همودیالیز صورت می‌پذیرد، مواد سمی از طریق ترکیبی از پاکسازی همرفنی که به وسیله اولترافیلتراسیون صورت می‌گیرد، و پاکسازی انتشاری در جهت گرادیان غلظت پاکسازی می‌شوند. پاکسازی مواد محلول و آب در طی تبدلاتی که در دیالیز صفاقی صورت می‌گیرد، بستگی به تعادل موجود بین حرکت مواد محلول و آب به داخل حفره صفاقی و در مقابل جذب مواد از حفره صفاقی دارد. سرعت انتشار با گذشت زمان کاهش می‌یابد و در نهایت زمانی که تعادل بین پلازما و مایع دیالیز برقرار شد، انتشار متوقف می‌شود. جذب مواد محلول و آب از حفره صفاقی از طریق پرده صفاق به درون گردش خون مویرگ‌های صفاقی و از طریق رگ‌های لنفاوی صفاقی به درون سیستم گردش لنف صورت می‌گیرد. سرعت نقل و انتقال مواد محلول در داخل پرده صفاق از بیماری به بیمار دیگر متفاوت است و ممکن است در اثر عفونت (پریتونیت)، داروها، و عوامل فیزیکی نظیر وضعیت بدن و ورزش تغییر کند.

1- continuous ambulatory peritoneal dialysis

2- continuous cyclic peritoneal dialysis

آنتی بیوتیک‌ها در طی یک دورهٔ حاد پریتونیت، ممکن است در بیماران مبتلا به دیابت شیرین انسولین نیز به مایع اضافه گردد.

دستورالعملی به حفره صفاقی

دستورالعملی به حفره صفاقی از طریق یک کاتتر صفاقی حاصل می‌گردد. کاتترهایی که برای دیالیز صفاقی نگهدارنده استفاده می‌شوند، انعطاف‌پذیر هستند. این کاتترها، از لاستیک سیلیکونی دارای سوراخ‌های جانبی متعدد در انتهای دیستال ساخته شده‌اند. این کاتترها معمولاً دو آستین (cuff) داکرونی دارند. بافت جوشگاهی که در اطراف آستین‌های کاتتر ایجاد می‌شود کاتتر را در جای خود ثابت می‌کند و مانع ایجاد مسیر برای انتقال باکتری‌ها از سطح پوست به حفره صفاقی می‌شوند. همچنین از نشت مایع از حفره صفاقی به خارج جلوگیری می‌کند. این آستین‌ها در صفحه پیش صفاقی و تقریباً در فاصله ۲ سانتی‌متری از سطح پوست قرار داده می‌شوند.

آزمون تعادل صفاقی^۱، ارزیابی خصوصیات غشای صفاقی است که میزان انتقال کراتینین و گلوکز را از خلال آن اندازه‌گیری می‌کند. بیماران به صورت ناقلین کند، متوسط - کند، متوسط - تند و تند دسته‌بندی می‌شوند. بیماران با تعادل سریع (یعنی ناقلین تند) تمایل دارند که گلوکز بیشتری جذب کنند و اثربخشی اولترافیلتراسیون با باقی ماندن طولانی در طی روز افت می‌کند. ناقلین تند نیز تمایل به از دست دادن مقادیر بیشتر آلبومین و سایر پروتئین‌ها از خلال غشای صفاقی دارند. در کل، بیماران دارای خصوصیات انتقال سریع به دفعات بیشتر، و زمان تبادل کوتاه‌تر نیاز دارند و تقریباً همیشه مجبور به استفاده از یک دستگاه پرخره‌ای می‌باشند. ناقلین آهسته‌تر (کند و کند - متوسط) به خوبی با تبدلات کمتر کنار می‌آیند. اثربخشی پاکسازی محلول همچنین به حجم مایع دیالیزی که انفوزیون می‌شود، بستگی دارد. حجم‌های بیشتر، اجازه پاکسازی محلول بیشتری را، به خصوص در هنگام انجام CAPD در بیماران با خصوصیات کند و کند - متوسط می‌دهند.

همانند همودیالیز، دوز ایده‌آل دیالیز صفاقی هم نامشخص است. مطالعات مشاهده‌ای متعددی مطرح ساخته‌اند که میزان‌های بالاتر پاکسازی اوره و کراتینین (مورد آخر در کل به شکل لیتر / هفته محاسبه می‌شود) با میزان مرگ و میر کمتر و عوارض اورمیک کمتر همراه

می‌باشند. در هر حال یک کارآزمایی بالینی تصادفی (کفایت دیالیز صفاقی در مکزیک [ADEMEX]) نتوانست کاهش قابل توجه میزان مرگ و میر یا عوارض را همراه با افزایش نسبتاً زیاد پاکسازی اوره نشان دهد. در کل، بیماران تحت دیالیز صفاقی وقتی که عملکرد باقیمانده کلیه را حفظ می‌کنند، زندگی بهتری دارند. میزان شکست روش با افزایش سال‌های انجام دیالیز افزایش می‌یابد و با از دست رفتن کارکرد باقیمانده کلیه به میزان بیشتر نسبت به از دست رفتن ظرفیت غشای صفاقی مرتبط است. برای بعضی از بیماران که در آنها CCPD، پاکسازی کافی مواد محلول را فراهم نمی‌کند، رویکردی ترکیبی قابل پذیرش است، که طی آن یک یا تعداد بیشتری تبدلات روزانه به رژیم CCPD اضافه می‌شوند. هرچند این رویکرد می‌تواند پاکسازی مواد محلول را افزایش دهد و ظرفیت بیمار برای باقی ماندن بر روی دیالیز صفاقی را طولانی‌تر کند، اما تحمل رویکرد ترکیبی می‌تواند برای بعضی از بیماران طاقت‌فرسا باشد.

عوارض در طی دیالیز صفاقی

عوارض عمده دیالیز صفاقی شامل پریتونیت، عفونت‌های غیر پریتونیتی ناشی از کاتتر، اضافه وزن و سایر اختلالات متابولیک، و اورمی باقیمانده (به‌ویژه در میان بیمارانی که کارکرد کلیوی باقیمانده‌ای ندارند) می‌باشد.

به‌طور تیپیک پریتونیت هنگامی روی می‌دهد که اختلالی در رعایت موازین استریل در طی یک یا چند دورهٔ تبادل مایع دیالیزی رخ دهد. معمولاً پریتونیت به صورت افزایش تعداد شمارش لکوسیت‌ها در مایع صفاقی تعریف می‌شود ($100/\mu L$) که حداقل ۵۰٪ آن نوتروفیل‌های چند هسته‌ای باشند. این آستانه نسبت به آنچه در پریتونیت خودبه‌خودی باکتریایی مطرح است، پایین‌تر است که دلیل آن حضور دکستروز در مایع دیالیز و تکثیر سریع باکتری‌ها در این محیط بدون انجام درمان آنتی‌بیوتیکی است. تظاهرات بالینی به‌طور تیپیک شامل درد و کدر شدن مایع دیالیز، اغلب همراه با تب و سایر علائم عمومی می‌باشند. شایع‌ترین ارگانیسم‌های متهم، کوکسی‌های گرم مثبت شامل استافیلوکوک هستند که منشأ پوستی عفونت را منعکس می‌سازند. عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی کمتر

گروه تبادل جزوات پزشکی

خطر ساز مشترک (به طور مثال دیابت شیرین، فشارخون بالا، بیماری عروقی آترواسکلروتیکی و اسکروز شریانی)، التهاب مزمن، تغییرات شدید در حجم خارج سلولی (به ویژه همراه با وزن گیری بالا در فواصل دو دیالیز)، درمان ناکافی فشارخون بالا، دیس لیپیدی، کم خونی، کلسیفیکاسیون دیستروفیک عروقی، هیپرهوموسیستینمی، و احتمالاً تغییرات دینامیک قلبی - عروقی در طی دیالیز مرتبط باشد. مطالعات محدودی کاهش خطر قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به ESRD را هدف قرار داده اند که هیچ یک با فایده منسجمی همراه نبوده اند. دو کار آزمایی بالینی انجام شده بر روی اثر داروهای استاتین در بیماران ESRD کاهش قابل توجه غلظت کلسترول LDL را نشان دادند لیکن با کاهش قابل توجهی در میزان مرگ یا وقایع قلبی عروقی همراه نبودند (مطالعه میزان مرگ و میر ناشی از دیابت و دیالیز^۱ در آلمان [4D] و مطالعه جهت ارزیابی کاربرد رزواستاتین بر روی بیماران تحت همودیالیز منظم [AURORA]). مطالعه حفاظت از قلب و کلیه (SHARP) که بر روی دو گروه از بیماران مبتلا به CKD که تحت درمان دیالیز بودند و نیازی به دیالیز نداشتند انجام شد، کاهش ۱۷ درصدی میزان وقایع عمده قلبی عروقی یا مرگ و میر قلبی - عروقی را به همراه کاربرد درمان با سیمواستاتین - از تیمب نشان داد. اغلب متخصصین کاربرد استراتژی های حفاظتی قلبی عروقی معمول را (مانند کاربرد داروهای کاهنده لیپید، آسپیرین، مهارکننده های سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدسترون، و آنتاگونیست های بتاآدرنرژیک) در بیماران تحت دیالیز توصیه می کنند که بر اساس الگوی خطر قلبی - عروقی بیماران استوار است که به نظر می رسد نسبت به افراد فاقد بیماری کلیوی افزایش دارد. سایر عوارض ESRD عبارت اند از میزان بروز بالای عفونت، ناتوانی و ضعف پیش رونده، سوء تغذیه پروتئین - انرژی، و اختلال عملکرد شناختی.

چشم انداز جهانی

میزان بروز ESRD در سراسر جهان به موازات طولانی تر شدن امید به زندگی و بهبود مراقبت از بیماری های عفونی و قلبی - عروقی رو به افزایش است. درمان ESRD به صورت گسترده ای از هر



شایع هستند، عفونت های قارچی و مایکوپلاکتیایی را می توان در بیماران خاص به ویژه بعد از درمان ضد باکتریایی مشاهده کرد. اغلب موارد پریتونیت را می توان با آنتی بیوتیک های داخل صفاقی یا خوراکی، بسته به نوع ارگانیسم، درمان کرد، بسیاری از بیماران مبتلا به پریتونیت نیاز به بستری ندارند. در مواردی که پریتونیت به علت باسیل های گرم منفی آب دوست (از جمله گونه پseudomonas) یا مخمر باشد، درمان ضد میکروبی معمولاً کافی نیست و برداشتن کاتتر برای اطمینان از ریشه کنی کامل عفونت لازم است. عفونت های غیر پریتونیتی وابسته به کاتتر (اغلب تحت عنوان عفونت های تونلی شناخته می شوند) به طور گسترده ای از نظر شدت متفاوت هستند. بعضی از موارد را می توان با تجویز آنتی بیوتیک موضعی یا نیترا ت نقره درمان کرد، در حالی که سایر موارد به اندازه ای شدید هستند که نیاز به درمان آنتی بیوتیکی تزریقی و برداشتن کاتتر دارند.

دیالیز صفاقی با انواعی از عوارض متابولیک همراهی دارد. آلبومین و سایر پروتئین ها ممکن است در همراهی با مواد زائد متابولیک از طریق غشای صفاقی از دست بروند. هیپوپروتئینمی ناشی از دیالیز صفاقی، دریافت غذایی بیشتر پروتئین را جهت حفظ تعادل نیتروژن اجباری می سازد. هیپرگلیسمی و افزایش وزن نیز از عوارض شایع دیالیز صفاقی می باشند. هر روزه، چند صد کالری انرژی به شکل دکستروز، بسته به غلظت به کار گرفته شده، جذب می شود. بیماران تحت دیالیز صفاقی، به ویژه افرادی که مبتلا به دیابت شیرین هستند، نسبت به سایر عوارض مقاومت به انسولین، از جمله هیپرتری گلیسریدمی نیز حساس می باشند. از جنبه مثبت قضیه، طبیعت ممتد دیالیز صفاقی معمولاً کاربرد رژیم غذایی آزادتر را ممکن می سازد زیرا پتاسیم و فسفر، دو جزء اصلی رژیم غذایی که تجمعشان می تواند در ESRD خطرناک باشد - به طور ممتد از خون پاک می شوند.

پیامدهای بلندمدت ESRD

بیماری قلبی - عروقی عامل عمده مرگ و میر در بیماران مبتلا به ESRD است. میزان مرگ و میر و وقایع قلبی عروقی در بیماران تحت دیالیز از افرادی که دوران پس از پیوند کلیه را سپری می کنند بالاتر است، با این وجود این مقادیر در هر دو گروه به طور نامعمولی بالا است. عامل زمینه ای بیماری قلبی - عروقی نامشخص است لیکن ممکن است با عوامل

است. این مقادیر با مقادیر مربوط به جمعیت تحت دیالیز مزمن به نحو مطلوبی قابل مقایسه است که این مسئله حتی پس از اصلاح آنها از نظر خطر مربوط به سن، دیابت، و وضعیت قلبی - عروقی نیز صدق می‌کند. اگرچه از دست دادن کلیه پیوند شده در اثر واژنش حاد در سال‌های اخیر نادر شده است، لیکن اغلب پیوندهای آلوگرافت به مقادیر متفاوتی دچار فرآیند مزمن فیبروز بینابینی، آتروفی لوله‌ای، واسکولوپاتی، و گلوومرولوپاتی شده، از بین می‌روند که پاتوژنز آنها مشخص نیست. در کل پیوند در اغلب بیماران سبب بهبود در کیفیت زندگی و امید به زندگی در مقایسه با دیالیز می‌شود.

فعالیت و نتایج اخیر

در سال ۲۰۱۱ بیش از ۱۱,۸۳۵ پیوند کلیه از اهداکننده مرده و ۵۷۷۲ پیوند از اهداکننده زنده در ایالات متحده انجام شد، و نسبت اهداکنندگان فوت شده به زنده در چند سال اخیر ثابت بوده است. تجمع بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) هر سال بیشتر می‌شود و همواره نسبت به تعداد اهداکنندگان موجود بیشتر است. با افزایش تعداد بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی، نیاز برای پیوند کلیه نیز افزایش می‌یابد. در سال ۲۰۱۱، تعداد ۵۵۳۷۱ متقاضی بزرگسال فعال در فهرست انتظار بودند و کمتر از ۱۸۰۰۰ بیمار تحت پیوند قرار گرفتند. این عدم تعادل با افزایش میزان پیش‌بینی شده موارد چاقی و دیابت در سراسر جهان در سال‌های آینده، بدتر خواهد شد. در تلاش برای استفاده بیشتر از کلیه‌های دهنندگان فوت شده و کاهش میزان اتلاف اعضای آنها، معیارهایی جهت استفاده از به اصطلاح کلیه‌هایی از دهنندگان با معیار گسترده (ECD) و کلیه‌هایی از دهنندگان پس از مرگ قلبی (DCD)^۲ تهیه شد (جدول ۱-۳۳۷). کلیه‌های ECD معمولاً برای بیماران پیرتری استفاده می‌شود که انتظار می‌رود به دیالیز پاسخ کمتری بدهند. نتایج نهایی پیوند در جدول ۲-۳۳۷ به صورت بقای بیماران و پیوندها ارائه شده‌اند. بعد از ۱ سال، بقای پیوند در گیرندگان اهداکننده زنده بیشتر است، که احتمالاً بیشتر به علت این است که این پیوندها تحت تأثیر آسیب ایسکمیک زیاد قرار نگرفته‌اند. امروزه داروهای مورد استفاده جهت

کشور به کشور دیگر و در درون یک کشور در مناطق مختلف، متفاوت است و توسط عوامل اقتصادی و سایر عوامل مهم تحت تأثیر قرار می‌گیرد. در مجموع، به علت هزینه کمتر و قیمت بالای تأسیس واحدهای همودیالیز در مراکز همودیالیز، دیالیز صفاقی در کشورهای فقیر بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پیوند در درمان نارسایی کلیوی

Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker

پیوند کلیه انسانی درمان انتخابی در نارسایی مزمن پیشرفته کلیه محسوب می‌شود. تاکنون در سرتاسر جهان ده‌ها هزار پیوند انجام شده است به طوری که امروزه بیش از ۱۸۰۰۰ بیمار در ایالات متحده کلیه پیوندی دارای عملکرد دارند. هنگامی که آزانوپرین و پردنیزون برای اولین بار در دهه ۱۹۶۰ به عنوان داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی به کار گرفته شدند، پیوندهای کلیه‌ای که از اهداکنندگان خویشاوند با سازگاری مناسب برای بیماران صورت می‌گرفت، در مقایسه با پیوند کلیه از جسد، نتایج بهتری داشت بدین صورت که میزان بقای ۱ ساله پیوند از اهداکنندگان زنده ۷۵ و ۹۰ درصد و در مورد پیوند کلیه از جسد ۵۰ تا ۶۰ درصد بود. در خلال دهه‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰، میزان موفقیت یک‌ساله پیوند از جسد با سیر پیشرونده‌ای افزایش یافت. در حال حاضر میزان بقای یک ساله پیوند از جسد ۹۲ درصد و از فرد زنده ۹۶ درصد است. بقای طولانی‌مدت پیوند هم بهبود یافته است که البته به چشمگیری بقای کوتاه‌مدت نبوده است و در حال حاضر "متوسط" ($1/2$) امید به زندگی یک پیوند از فرد زنده حدود ۲۰ سال و پیوند از جسد نزدیک به ۱۴ سال است. بیشترین میزان مرگ و میر در سال اول پس از پیوند مشاهده می‌شود و این میزان با سن بیمار نیز ارتباط دارد بدین ترتیب که: برای سنین ۱۸ تا ۳۴ سال ۲٪، برای سن ۳۵ تا ۴۹ سال ۳٪، و برای سنین بالای ۵۰ تا ۶۰ سال ۶٫۸ درصد

1- expanded Criteria donor

2- donors after cardiac death

در حقیقت تمامی بیماران مبتلا به ESRD که پیوند دریافت می‌کنند، از امید به زندگی بالاتری نسبت به بیمارانی که عوامل خطر ساز مشابه دارند و دیالیز می‌شوند برخوردار هستند. حتی در دیالیزی‌ها یا متقاضی‌های سالمند که میزان مرگ و میر بالاتری نسبت به دیگر گیرندگان پیوند دارند نیز میزان بقا نسبت به افرادی که دیالیز می‌شوند بهتر است. این مزیت جهانی پیوند به عنوان یک شیوه درمانی، مسایل اخلاقی قابل توجهی برای سیاست‌گذاران ایجاد می‌کند، زیرا تعداد کلیه‌های اهداکنندگان فوت شده به مراتب کمتر از نیاز افراد متقاضی پیوند است. استاندارد فعلی مراقبت این است که افراد متقاضی باید امید به زندگی بالای ۵ سال داشته باشند تا در لیست انتظار جسد ثبت‌نام شوند. حتی برای گرفتن پیوند از دهنده زنده نیز متقاضی باید امید به زندگی بالای ۵ سال داشته باشد. این استاندارد از آن رو در نظر گرفته می‌شود که مزایای پیوند کلیه به دیالیز فقط پس از گذشت دوره حوالی عمل مسجّل می‌شود و در این دوره مرگ و میر بیماران پیوندی بالاتر از بیماران تحت دیالیز دارای شرایط و مشکلات مشابه است.

تمامی متقاضیان باید پیش از تأیید صلاحیت برای انجام پیوند، ارزیابی جامعی از نظر میزان خطر (عوارض) نسبت به مزایای پیوند داشته باشند. به‌ویژه، یک رویکرد تهاجمی در مورد تشخیص بیماری قابل اصلاح شریان کرونری، وجود عفونت نهفته یا بطنی (HIV، هپاتیت B یا C، سل)، و نئوپلاسم باید به‌طور روتین در بررسی‌های فرد داوطلب گنجانده شود. اکثر مراکز پیوند، موارد ایدز آشکار و هپاتیت فعال را به عنوان موارد منع مطلق پیوند محسوب می‌کنند زیرا خطر وقوع عفونت‌های فرصت‌طلب در این موارد بالاست. امروزه در برخی مراکز، برای افرادی که هپاتیت یا حتی عفونت HIV دارند تحت شرایط ویژه‌ای عمل پیوند انجام می‌گیرد تا مشخص شود که خطرات و مزایای پیوند بر دیالیز غلبه دارد یا نه.

از جمله موارد معدود منع مطلق "ایمونولوژیک" پیوند، وجود آنتی‌بادی‌هایی علیه کلیه دهنده در دوره انتظار پیوند است که می‌تواند باعث واژنش فوق حاد پیوند شود. این آنتی‌بادی‌های زیان‌بار عبارت‌اند از آنتی‌بادی‌های سرشتی علیه آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و آنتی‌بادی‌های ضد کلاس I-HLA (A, B, C) یا کلاس II (DR). وجود این آنتی‌بادی‌ها به‌طور روتین توسط انجام غربالگری مناسب

تعاریف و آزاره‌های اهداکننده با معیار گسترده (ECD) و اهداکننده بدون ضربان قلب [اهداء پس از مرگ قلبی (DCD)]

جدول ۱-۳۳۷

اهداکننده با معیار گسترده (ECD)

اهداکننده مرده < ۶۰ سال
اهداکننده مرده < ۵۰ سال و فشارخون بالا و کراتینین < ۱/۵mg/dL
اهداکننده مرده < ۵۰ سال و فشارخون بالا و مرگ به علت حادثه عروق مغزی (CVA)
اهداکننده مرده < ۵۰ سال و مرگ در اثر CVA و کراتینین < ۱/۵mg/dL

اهداء پس از مرگ قلبی^a (DCD)

I مرده آورده شده است
II احیای ناموفق
III در انتظار ایست قلبی
IV ایست قلبی پس از مرگ ساقه مغز
V ایست قلبی در بیمار بستری

^a کلیه‌های دسته‌های II-V را می‌توان برای پیوند استفاده کرد اما معمولاً تنها از دسته‌های III و IV برای این کار استفاده می‌شود. شواهدی از اینکه بقای این کلیه‌ها از کلیه‌های دهنده فوت شده کمتر باشد، وجود ندارد.

توجه: کلیه‌های ECD و DCD قابل استفاده هستند. کلیه‌های ECD نشان داده شده که بقای کمتری دارند و فهرست انتظار جداگانه کوتاه‌تری برای کلیه‌های ECD وجود دارد. این کلیه‌ها در کل برای بیمارانی استفاده می‌شوند که در آن فواید زودتر پیوندشدن بر خطرات همراه با استفاده از کلیه ECD برتری دارد.

سرکوب ایمنی قوی‌تر، خطر رد پیوند را در تمام بیماران در سال اول به یک میزان ساخته‌اند. با این حال در سال‌های ۵ و ۱۰، بقای افرادی که کلیه اهداء شده از جسد دریافت کرده‌اند، کمتر است.

گزینه‌های گیرنده پیوند

موارد ممنوعیت مطلق انجام پیوند کلیه اندک است. جراحی پیوند نسبتاً غیرتهاجمی است، زیرا عضو را در حفره اینگوینال (مغنی) می‌گذارند و اصلاً وارد حفره صفاقی نمی‌شوند. گیرندگانی که پیش از جراحی عوارضی نداشته باشند، اغلب با وضعیت خوب ظرف ۵ روز بعد از عمل، مرخص می‌شوند.

پیگیری یک ساله		پیگیری ۵ ساله		پیگیری ۱۰ ساله	
درصد بیمار	درصد پیوند	درصد بیمار	درصد پیوند	درصد بیمار	درصد پیوند
۹۶	۹۲	۸۴	۷۲	۶۴	۴۶
۹۹	۹۶	۹۱	۸۱	۷۷	۵۹

اهداءکننده فوت شده

اهداء کننده زنده

a کلیه بیماران پیوند شده لحاظ شده‌اند و جهت نمایش میزان ریزش در طی زمان در این دو نوع اهداکننده عضو، پیگیری انجام شده تطابق داده نشده است.

به آنتی‌ژن‌های غیر HLA است. آنتی‌ژن‌های غیر HLA فرعی در اولین مواجهه، به نسبت ضعیف هستند در نتیجه با درمان‌های مرسوم تضعیف‌کننده سیستم ایمنی سرکوب می‌شوند با این حال پس از اولین مواجهه با این آنتی‌ژن‌ها، پاسخ‌های ثانویه نسبت به درمان بسیار مقاوم‌تر هستند.

انتخاب اهداکننده

اهداکنندگان را می‌توان از بین افراد متوفی یا اهداکنندگان داوطلب زنده انتخاب کرد. در صورتی که اهداکننده از بین اقوام درجه یک باشد، میزان بقای پیوند طی یک سال ۵ تا ۷ درصد بیش از پیوند از اهداکننده فوت شده خواهد بود. میزان بقای پنج ساله در اهداکننده خویشاوند با هم‌خوانی نسبی (ناهم‌خوانی $\frac{3}{6}$ HLA) نسبت به اهداکننده فوت شده که به‌صورت تصادفی انتخاب شده است هنوز بهتر است. علاوه بر این، اهداکنندگان زنده به سرعت قابل دسترس هستند. در صورت ناهم‌خوانی کامل HLA ($\frac{6}{6}$) نتایج میزان بقای پنج ساله برای هر دو اهداکننده زنده و فوت شده نامطلوب خواهد بود. میزان بقای پیوند آلوگرافت از اهداکننده زنده غیرخویشاوند مانند موارد پیوند کلیه از افراد فوت شده‌ای که از نظر HLA هم‌خوانی کامل دارند بالا است و با موارد پیوند کلیه از اهداکننده زنده خویشاوند قابل قیاس است. احتمالاً دوره کوتاه‌مدت ایسکمی سرد و اعمال مراقبت بیش از حد جهت اثبات بهینه بودن وضعیت و عملکرد کلیه فرد اهداکننده زنده غیرخویشاوند هر دو در به دست آمدن این پیامدها نقش دارند. در ایالات متحده آمریکا خرید و فروش عضو جهت پیوند غیرقانونی است.

داوطلبین اهدای عضو زنده باید فاقد هرگونه مشکل پزشکی باشند که بتواند پس از پیوند کلیه سبب ایجاد عوارض و مرگ‌ومیر شود. نگرانی‌هایی در خصوص خطر بالقوه

متقاضیان از نظر هماهنگی ABO و کراس مچ سیتو توکسیک مستقیم سرم متقاضی با لئوسیت‌های فرد اهداکننده بررسی و رد می‌شود.

تعیین نوع بافت و ایمونوزنتیک بالینی

بررسی سازگاری آنتی‌ژن‌های سیستم HLA از نظر کمپلکس ژنی سازگاری بافتی اصلی (فصل ۳۷۳) معیاری مهم برای انتخاب اهداکننده پیوند آلوگرافت کلیه است. در تمام‌گونه‌های پستانداران یک ناحیه کروموزومی منفرد وجود دارد که آنتی‌ژن‌های قوی یا اصلی پیوندی را رمزگذاری می‌کند. در انسان این ناحیه بر روی کروموزوم ۶ قرار دارد و HLA نامیده می‌شود. به‌طور کلاسیک آنتی‌ژن‌های HLA از طریق روش‌های سرولوژیک دسته‌بندی شده‌اند اما روش‌هایی که برای تعیین توالی نوکلئوتیدها روی DNA ژنومی به کار می‌روند نیز به صورت فزاینده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند. سایر آنتی‌ژن‌های "فرعی" نیز ممکن است نقش مهمی داشته باشند، علاوه بر آن آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABH(O) و آنتی‌ژن‌های اندوتلیال که در لئوسیت‌ها وجود ندارند نیز مطرح هستند. آنتی‌ژن‌های سیستم Rh بر روی بافت پیوند وجود ندارند. شواهد اثبات‌کننده این موضوع که HLA یک ناحیه ژنتیکی است که آنتی‌ژن‌های اصلی پیوندی را رمزگذاری می‌کند، از بالا بودن میزان موفقیت در بیماران که از بستگان زنده خود پیوند کلیه و مغز استخوان دریافت کرده‌اند، و موفق‌تر بودن پیوند بین برادران و خواهرانی که HLA یکسانی داشته‌اند، به‌دست آمده است. با این وجود، ۵ درصد از پیوندهای آلوگرافت کلیه که در آنها دهنده و گیرنده پیوند HLA یکسان دارند، اغلب در طی نخستین هفته‌ها پس از انجام پیوند رد می‌شوند. این موارد واژنش پیوند نشان‌دهنده حساسیت قبلی گیرنده پیوند نسبت

گروه تبادل جزوات پزشکی

کافی جهت تعیین نوع، کراس منچ، انتقال، و تعیین و حل مشکلات را فراهم می آورد.

حساسیت‌سازی قبلی

مثبت بودن پاسخ کراس منچ سیتوتوکسیک بین سرم فرد گیرنده با لنفوسیت‌های T اهداکننده نشان‌دهنده حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی اهداکننده ضد HLA کلاس یک است و به‌طور معمول پیش‌بینی‌کننده وقوع واکنش واسکولیت حاد تحت عنوان واژنش فوق حاد است. این یافته در کنار عدم سازگاری ABO تنها مورد منع مطلق ایمونولوژیک انجام پیوند کلیه است. در سال‌های اخیر آزمایشگاه‌های تعیین نوع بافت بیشتری به سمت استفاده از ارزیابی‌های کراس منچ بر پایه فلوسیتومتری متمایل شده‌اند که طی آن وجود آنتی‌بادی‌های ضد HLA مشخص می‌شود در حالی که با روش ارزیابی کراس منچ سیتوتوکسیک همه این آنتی‌بادی‌ها ضرورتاً شناسایی نمی‌شدند و ممکن بود منع مطلق انجام پیوند در نظر گرفته نشوند. منبع شناخته شده چنین حساس‌سازی موارد انتقال خون، سابقه پیوند قبلی، بارداری، و واکسیناسیون / عفونت هستند. بیمارانی که روی دیالیز مداوم قرار دارند اغلب تغییرات تیترا آنتی‌بادی و الگوهای اختصاصی را نمایش می‌دهند. در هنگام به کارگیری کلیه از جسد دست‌کم بر روی یک نمونه سرمی اخیر باید آزمایش کراس منچ انجام شود. بررسی‌های قبلی که به روی خصوصیات آنتی‌بادی‌ها انجام شده است و آزمون‌های کراس منچ بیشتر بر حسب شرایط سنجیده می‌شوند. فلوسیتومتری اتصال آنتی‌بادی‌های ضد HLA موجود در سرم فرد داوطلب به لنفوسیت‌های فرد گیرنده را نمایش می‌دهد. این آزمون بسیار حساس می‌تواند در ممانعت از روند تسریع شده و اغلب غیرقابل برگشت واژنش زودرس پیوند در بیمارانی که دومین یا سومین پیوند خود را دریافت می‌کنند کمک کننده باشد.

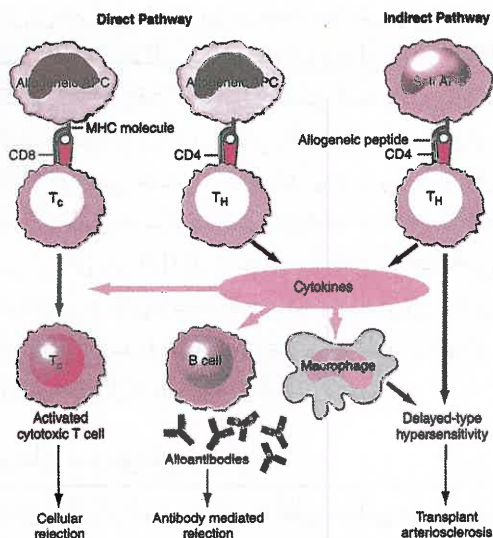
به منظور انجام کراس منچ، لنفوسیت T اهداکننده که آنتی‌ژن‌های کلاس یک را بیان می‌کنند ولی فاقد آنتی‌ژن‌های کلاس دو هستند، به عنوان هدف برای شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد کلاس یک (HLA نوع A و B) که بر روی کلیه سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شود، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

برخی از آنتی‌ژن‌های غیر HLA که بیان آنها محدود به

ایجاد نارسایی کلیوی زودرس در کلیه باقی‌مانده فرد اهداکننده پس از گذشت چند سال و در اثر افزایش جریان خون و پالایش بیش از حد در هر نفرون مطرح شده است. گزارشات محدودی از ایجاد فشارخون بالا، پروتئین اوری، و حتی ضایعات اسکروز کانونی - قطعه‌ای در پیگیری‌های طولانی‌مدت افراد اهداکننده وجود دارند. بهتر است خطر ابتلا به دیابت شیرین نوع یک را در افراد اهداکننده فامیل که به‌صورت بالقوه می‌توانند دهنده کلیه به یک بیمار مبتلا به نارسایی کلیوی ناشی از دیابت باشند، مدنظر داشت. در این گونه افراد اهداکننده باید جهت رد کردن وضعیت پیش‌دیابتی، میزان آنتی‌بادی‌های ضد انسولین و ضد سلول‌های جزیره‌ای اندازه‌گیری شوند و تست تحمل گلوکز نیز انجام گیرد. باید برای فرد اهداکننده آرتیوگرافی انتخابی کلیه انجام گیرد تا احتمال وجود شریان‌های متعدد یا غیرطبیعی کلیوی کنار گذاشته شوند چون در صورت وجود اختلالات عروقی فرآیند جراحی دشوار است و مدت زمان ایسکمی وارد شده به کلیه پیوند شده طولانی می‌شود. در حال حاضر جراحان انجام‌دهنده پیوند از روش لاپاروسکوپی جهت جدا کردن و برداشت کلیه اهدا شده از دهنده زنده استفاده می‌کنند در این روش جراحی میزان ایجاد جوشگاه جراحی کمتر است، و به دلیل کمتر بودن ترومای بافتی اهداکنندگانی که به روش لاپاراسکوپی جراحی شده‌اند مدت زمان کمتری در بیمارستان بستری می‌شوند و ناراحتی کمتری نسبت به روش‌های مرسوم متحمل می‌شوند.

اهداکنندگان فوت شده باید فاقد بیماری‌های بدخیم نوپلاستیک، هپاتیت، و HIV باشند چون امکان انتقال آنها به فرد گیرنده وجود دارد، با این وجود استفاده از اعضای آلوده به هپاتیت C و HIV در گیرندگانی که پیش از این آلوده شده‌اند، به‌طور روزافزونی مورد توجه قرار گرفته است. در مواردی که اهداکننده سالخورده است یا مبتلا به نارسایی کلیوی است و در مواردی که کلیه به مدت طولانی نگه‌داری یا دچار ایسکمی شده است، خطر شکست پیوند بیشتر است.

در ایالات متحده آمریکا، یک سیستم هماهنگ ملی تنظیم، تخصیص حمایت، و بررسی پیامدهای پیوند کلیوی وجود دارد که شبکه تهیه عضو پیوندی نام دارد. در حال حاضر این امکان وجود دارد که کلیه‌های فرد فوت شده برداشت شود و حداکثر برای مدت ۴۸ ساعت تحت شرایط خون‌رسانی سرد ضربان‌دار یا سرد و گرم ساده نگه‌داری شود. این رویکرد زمان



شکل ۱-۳۳۷. مسیرهای شناسایی آنتی‌ژن‌های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) فرایند وازنش پیوند، توسط لنفوسیت‌های T یاریگر CD4 (T_H) آغاز می‌شود که دارای دسته‌ای از گیرنده‌های آنتی‌ژنی هستند که به کمپلکس‌های ویژه‌ای از پپتیدها و مولکول‌های MHC کلاس II بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) متصل می‌شوند. در پیوند، برخلاف سایر پاسخ‌های ایمنی، دو گروه از کلونی‌های سلول T در وازنش پیوند نقش دارند. در مسیر مستقیم MHC کلاس II از APC‌های آلوژنی دهنده توسط سلول‌های T_H CD4 که به مولکول‌های MHC دست نخورده متصل می‌شوند، مورد شناسایی قرار می‌گیرند و سلول‌های MHC کلاس سلول‌های آلوژن توسط سلول‌های CD8T تشخیص داده می‌شوند. نوع اخیر غالباً به صورت سلول‌های سیتوتوکسیک (T_C) تکثیر می‌شوند. در مسیر غیرمستقیم، مولکول‌های MHC غیرسازگار به پپتیدهایی تبدیل می‌شوند که توسط APC‌های خودگیرنده، عرضه می‌شوند. مسیر غیرمستقیم مسیر فیزیولوژی طبیعی در شناسایی آنتی‌ژن‌های خارجی توسط سلول‌های T است نه مسیر مستقیم. سلول‌های T یاریگر به دنبال فعال شدن تکثیر می‌شوند و با ترشح سیتوکین‌ها و تماس مستقیم، اثر کمکی قوی بر روی ماکروفاژها، T_Cها و سلول‌های B اعمال می‌کنند.

اینترفرون گاما می‌شود. اینترلوکین دو از طریق هدف را پامایسین (TOR) پیام‌رسانی می‌کند تا تکثیر سلولی را به روش اتوکراین القا سازد. شواهدی موجود است مبنی بر اینکه

سلول‌های اندوتلیوم و منوسیت‌ها است توصیف شده‌اند اما ارتباط بالینی آنها به خوبی مشخص نیست. یک سری از آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی هستند که سبب برانگیختن آنتی‌بادی نمی‌شوند و حساس‌سازی نسبت به این آنتی‌ژن‌ها تنها توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک قابل شناسایی است که یک روش ارزیابی بسیار دشوار برای استفاده معمول محسوب می‌شود.

حساسیت‌زدایی پیش از انجام پیوند از طریق کاهش سطح آنتی‌بادی‌های ضد فرد اهداکننده با استفاده از پلاسمافرز و تجویز ذخایر ایمونوگلوبولین، یا هر دوی این روش‌ها در کاهش خطر وازنش فوق حاد پس از پیوند مفید بوده است.

ایمونولوژی وازنش پیوند

مکانیسم‌های عمل‌کننده ایمنی سلولی و هومورال (با واسطه آنتی‌بادی)، هر دو در وازنش کلیه پیوندی نقش دارند. وازنش سلولی به واسطه لنفوسیت‌هایی انجام می‌گیرد که با آنتی‌ژن‌های HLA عرضه شده روی عضو پیوندی واکنش نشان می‌دهند. واکنش لنفوسیت‌های CD4+ در برابر ناسازگاری HLA کلاس II (HLA-DR)، به صورت تکثیر و آزاد کردن سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌باشد که پاسخ تکثیری سیستم ایمنی را تقویت می‌کنند. پیش‌سازهای لنفوسیت سیتوتوکسیک CD8+، به طور عمده نسبت به آنتی‌ژن‌های کلاس I (HLA-A و B) پاسخ نشان می‌دهند، و پس از بلوغ به سلول‌های سیتوتوکسیک عمل‌کننده (effector) تبدیل می‌شوند. این سلول‌ها از طریق تماس مستقیم و نابود کردن سلول‌های هدف اهداکننده باعث ایجاد آسیب در عضو پیوندی می‌شوند. فعال‌سازی کامل سلول‌های T نه تنها نیازمند اتصال گیرنده‌های لنفوسیت T به آنتی‌ژن‌های آلوژنیک عرضه شده بر روی مولکول‌های HLA خودی یا اهداکننده (به ترتیب عرضه غیرمستقیم و مستقیم نامیده می‌شود) است، بلکه از مولکول‌های هم‌تحریکی^۱ مانند CD28 موجود بر روی سلول‌های T و لیگاند‌های CD80 و CD86 بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نیز یاری می‌جوید (شکل ۱-۳۳۷). پیام‌رسانی از طریق هر دو مسیر ذکر شده سبب القای فعالیت کیناز کلسینورین می‌شود، که به نوبه خود عوامل نسخه‌برداری را فعال می‌سازد و سبب تنظیم افزایشی ژن‌های متعددی از جمله ژن‌های رمزگذاری‌کننده اینترلوکین دو (IL-2) و

لنفوسیت‌ها هستند، و بهبودی سیستم ایمنی ممکن است ماه‌ها به طول انجامد.

آنتی‌بادی‌های تک دودمانی بر ضد زیرمجموعه مشخصی از لنفوسیت‌ها درمان استانداردتر و دقیق‌تری را فراهم می‌آورند. آلتوزوماب پروتئین CD۵۲ را هدف قرار می‌دهد که به‌طور گسترده‌ای بر روی سلول‌های ایمنی از جمله لنفوسیت‌های T و B، سلول‌های قاتل ذاتی^۱، ماکروفاژها، و برخی گرانولوسیت‌ها وجود دارد.

داروهای غیرکاهنده رویکردی دیگر به منظور درمانی انتخابی تر هدف قراردادن زنجیره آلفای ۵۵ کیلو دالتونی گیرنده اینترلوکین دو است که تنها بر روی آن دسته از سلول‌های T که به تازگی فعال شده‌اند، بیان می‌شود. این رویکرد به عنوان روش پروفیلاکسی از وازنش حاد به سرعت در دوره پس از پیوند انجام می‌گیرد و در کاهش میزان وازنش حاد زودرس مؤثر است و عوارض جانبی ناچیزی در پی دارد. قدم بعدی در راستای تکامل این استراتژی درمانی که تاکنون در دورهای کوتاه بر روی تعداد محدودی از بیماران مشابه انجام گرفته است، حذف کلیه درمان‌های نگه‌دارنده سرکوبگر ایمنی می‌باشد.

درمان نگه‌دارنده

کلیه بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه به‌جز دوقلوهای همسان باید تحت درمان نگه‌دارنده سرکوبگر ایمنی قرار گیرند. رایج‌ترین ترکیب مورد استفاده عبارت است از درمان سه دارویی با پردنیزون، یک مهارکننده کلسینورین، و یک داروی آنتی‌متابولیت؛ مهارکننده‌های TOR پستانداران (mTOR) را می‌توان جایگزین یکی از دو داروی اخیر ذکر شده کرد. به تازگی سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) دارویی به نام بلاتاسپت را مورد تأیید قرار داده است که یک آنتی‌بادی مهارکننده مولکول هم‌تحریکی است و به‌عنوان یک استراتژی جدید جهت پیش‌گیری از سمیت بلندمدت مهارکننده‌های کلسینورین مطرح است.

آنتی‌متابولیت‌ها آزاتیوپرین، یک آنالوگ مرکاپتوپورین است که به مدت دو دهه سنگ بنای درمان سرکوبگر ایمنی

آنتی‌ژن‌های غیر HLA نیز در حملات وازنش پیوند کلیه نقشی دارند. گیرندگانی که از خواهران و برادران خود با HLA یکسان کلیه دریافت کرده‌اند نیز ممکن است دچار حملات وازنش شوند و نیازمند درمان نگهدارنده با داروهای سرکوبگر ایمنی هستند در حالی که پیوند بین دوقلوهای همسان نیازی به سرکوب ایمنی ندارد. اثبات شده است که آنتی‌ژن‌های غیر HLA از جمله سیستم آنتی‌ژن اختصاصی اندوتلیومی با پلی‌مرفیسم محدود و یک آنتی‌ژن لوله‌ای کلیوی، می‌توانند به ترتیب به عنوان اهداف پاسخ‌های وازنشی هومورال یا سلولی عمل کنند.

درمان سرکوبگر ایمنی

درمان سرکوبگر ایمنی به صورت فعلی تمامی پاسخ‌های ایمنی از جمله پاسخ‌های مربوط به باکتری‌ها، قارچ‌ها، و حتی تومورهای بدخیم را سرکوب می‌کند. به‌طور کلی تمام داروهایی که از نظر بالینی مفید هستند بیشتر به صورت انتخابی بر روی پاسخ‌های ایمنی اولیه اثر می‌کنند تا حافظه ایمنی. داروهایی که پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کنند به‌طور کلاسیک به دو دسته تقسیم می‌شوند که عبارت‌اند از داروهای القا و داروهای نگه‌دارنده که در بندهای پیش‌رو توضیح داده خواهد شد. داروهایی که در حال حاضر در بالین مورد استفاده هستند در جدول ۳-۳۲۷ فهرست شده‌اند.

درمان القایی

در حال حاضر اغلب گیرندگان پیوند کلیه در ایالات متحده در زمان پیوند تحت درمان القایی قرار می‌گیرند تا خطر وازنش حاد زودرس کاهش یابد و کاربرد استروئیدها یا مهارکننده‌های کلسینورین و سمیت مرتبط با آنها کاهش یابد یا حذف شود. درمان القایی شامل آنتی‌بادی‌هایی است که می‌توانند تک دودمانی یا چند دودمانی واز نوع کاهنده یا غیرکاهنده باشند.

داروهای کاهنده لنفوسیت‌های محیطی انسان، سلول‌های تیموس، یا لنفوسیت‌های استخراج شده از طحال یا مجرای فیستول‌های توراسیک به اسب، خرگوش، یا بز تزریق می‌شوند تا سرم ضد لنفوسیتی ساخته شود، سپس با جدا کردن بخش گلوبولین آن گلوبولین ضد سلول‌های تیموس تهیه می‌شود. آنتی‌بادی‌های چند دودمانی القاکننده کاهش

نگهدارنده ۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز است. اثر عمده استروئیدها پیش گیری از آزادسازی اینترلوکین ۶ و اینترلوکین یک توسط مونوسیت - ماکروفاژها است.

مهارکننده های کلسینورین سیکلوسپورین یک پپتید قارچی است که از فعالیت سرکوب گر ایمنی بالایی برخوردار است. این ماده با اثر بر مسیر کلسینورین نسخه برداری mRNA برای تولید اینترلوکین و سایر سایتوکین های پیش التهابی را سرکوب می کند و در نتیجه از تکثیر سلول های T ممانعت می کند. با اینکه سیکلوسپورین به تنهایی عمل می کند ولی ترکیب آن با گلوکوکورتیکوئیدها و مایکوفنولات اثر آن را تقویت می کند. نتایج بالینی بر روی ده ها هزار مورد پیوند کلیه قابل توجه بوده است. از میان اثرات سمی آن (سمیت کلیوی، سمیت کبدی، هیرسوتیسم، ترمور، هیپرپلازی لثه، دیابت) تنها سمیت کلیوی مشکل جدی در روند درمان ایجاد می کند و در بخش های پیش رو مورد بحث قرار خواهد گرفت.

تاکرولیموس (پیش از این FK۵۰۶ نامیده می شد) یک ماکرولید قارچی است که نحوه عملکرد آن مشابه سیکلوسپورین است و الگوی عوارض جانبی آن نیز مشابه است. با این حال این ماده سبب هیرسوتیسم و هیپرپلازی لثه نمی شود. در مصرف تاکرولیموس ایجاد دیابت شیرین شایع تر است. این دارو در ابتدا در موارد پیوند کبد به کار می رفت و ممکن است از ابتدا و یا در مواردی که وازنش کلیه پیوندی به خوبی با سیکلوسپورین کنترل نمی شود جایگزین آن شود.

مهارکنندگان mTOR سیرولیموس^۱ (پیش از این راپامایسین خوانده می شد) ماکرولید قارچی دیگری است که نحوه عملکرد متفاوتی دارد؛ به این ترتیب که مسیر پیام رسانی فاکتور رشد سلول T را مهار می کند، از پاسخ دهی به اینترلوکین دو و سایر سیتوکین ها پیش گیری می کند. می توان سیرولیموس را همراه با سیکلوسپورین یا تاکرولیموس، یا به همراه اسید مایکوفنولیک به کار برد و از کاربرد مهارکننده های کلسینورین خودداری کرد.

در انسان را تشکیل می داد لیکن در حال حاضر جای خود را به داروهای مؤثرتری داده است. این دارو قادر است تولید RNA، DNA، یا هر دوی آنها را مهار کند. دوز تجویز آزادسیوپرین ۲-۱/۵ mg/kg در روز است. در صورت افت گلبول های سفید و گاهی پلاکت ها کاهش دوز دارو نیاز است. مصرف مقادیر بیش از حد آزادسیوپرین می تواند سبب ایجاد زردی، کم خونی، و آلپوسی شود. در صورتی که تجویز هم زمان آلپورینول ضرورت داشته باشد دوز آزادسیوپرین باید کاهش یابد. از آنجا که مهار گزانتین اکسیداز سبب تأخیر تجزیه می شود، بهترین کار خودداری از همراهی آنها است. امروزه در اکثر مراکز مایکوفنولات موفتیل یا مایکوفنولات سدیم جایگزین آزادسیوپرین شده است، هر دوی این ترکیبات به اسیدمایکوفنولیک متابولیزه می شوند. نحوه عملکرد این ماده نیز مشابه است و با سمیت خفیف دستگاه گوارش همراه است ولی سرکوب مغز استخوان کمتری ایجاد می کند. مزیت کاربرد آن در افزایش قدرت پیش گیری یا درمان وازنش است.

استروئیدها گلوکوکورتیکوئیدها داروهای کمکی مهمی در درمان سرکوبگر ایمنی هستند. در بین همه داروهای این گروه ارزیابی اثرات پردنیزون از سایرین آسان تر است و مصرف دوزهای بالای آن به طور معمول در بهبود وازنش پیوند مؤثر واقع می شود. به طور کل درست پیش از پیوند یا در زمان انجام آن ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی گرم پردنیزون تجویز می شود، و ظرف یک هفته میزان دارو به ۳۰ میلی گرم کاهش می یابد. به دلیل عوارض جانبی همراه با مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، به ویژه اختلال روند بهبود زخم و استعداد ابتلا به عفونت، بهتر است در اولین فرصت در دوران پس از عمل مصرف دارو به صورت تدریجی کاهش یابد. امروزه بسیاری از مراکز راهکارهایی برای قطع زود هنگام یا عدم مصرف استروئیدها طرح ریزی کرده اند که علت آن عوارض جانبی بلندمدت این داروها بر استخوان، پوست، و متابولیسم گلوکز است. به محض تشخیص آغاز فرآیند وازنش متیل پردنیزولون با دوز ۰/۵ تا یک گرم وریدی تجویز می شود و روزانه به مدت سه روز ادامه می یابد. استفاده از این دوزهای «پالسی» در درمان وازنش مزمن پیوند مؤثر نیست. اغلب بیمارانی که پس از گذشت شش ماه یا یک سال عملکرد کلیوی پایدار دارند نیازی به مصرف دوزهای بالای پردنیزون ندارند؛ طبق قانون دوز

دارو	فارماکولوژی	مکانیسم‌ها	عوارض جانبی
گلوکوکورتیکوئیدها	افزایش فراهمی‌زیستی با هیپوآلبومینی و بیماری کبدی؛ بردنیزون / بردنیزولون عموماً مورد استفاده قرار می‌گیرند.	به گیرنده‌های سیتوزولی و پروتئینهای شوک گرمایی اتصال می‌یابد. نسخه‌برداری اینترلوکین‌های ۱، ۲، ۳، ۶، $TNF-\alpha$ و $INF-\gamma$ سرکوب می‌کند.	افزایش فشارخون، عدم تحمل گلوکز، اختلال پروفایل لیپیدها، و استئوپروز
سیکلوسپورین (CsA)	بلی‌پتید محلول در چربی، جذب متغیر، میکروامولسیون قابل پیش‌بینی‌تر	مجموعه سه مولکولی با سیکلوفیلین و کلسینورین \leftarrow تولید سیتوکین‌ها (مثل IL2) را سرکوب می‌کند؛ تولید $TGF-\beta$ را تحریک می‌کند.	سمیت کلیوی، افزایش فشارخون، اختلال پروفایل لیپیدها، عدم تحمل گلوکز، هیرسوتیسم / هیربلازی لثه
ناکرولیموس (FK506)	ماکرولید، جذب خوب	مجموعه سه مولکولی با FKBP-12 و کلسینورین \leftarrow تولید سیتوکین‌ها (مثل IL2) را سرکوب می‌کند. ممکن است تولید $TGF-\beta$ را تحریک کند.	مشابه CsA اما هیرسوتیسم / هیربلازی لثه معمول نیست و احتمال دیابت بیشتر است.
آزاتیوپرین	آنالوگ مرکابتوپرین	متابولیت‌های کبدی که از تولید بورین جلوگیری می‌کنند	سرکوب مغز استخوان ($WBC > RBC > plt$)
مایکوفنولات موفنیل / سدیم	به اسید مایکوفنولیک متابولیزه می‌شود	تولید بورین توسط اینوزین منوفسفات دهیدروژناز را مهار می‌کند	اسهال / کرامپ؛ سرکوب وابسته به دوز کبد و مغز استخوان شایع نیست (MMF)
سیرولیموس / اورولیموس	ماکرولید، فراهمی‌زیستی خوراکی پایین	با FKBP-12 مجموعه تشکیل می‌دهد و $pV\alpha S\epsilon$ کیناز را در مسیر گیرنده IL2 برای نکینر، مهار می‌کند.	هیرلیپیدی، ترومبوسیتونی
بلا تاسپت	پروتئین تلفیقی، تزریق‌های داخل وریدی	به $CD40$ و $CD46$ متصل می‌شود، از اتصال به $CD28$ و فعال‌سازی سلول T پیش‌گیری می‌کند.	بیماری لنفوپرولیفرازیو بعد از پیوند

توجه: IL = اینترلوکین، TNF = عامل نکروز تومور، IFN = اینترفرون، TGF = عامل رشد تغییر شکل‌دهنده؛ FKBP-12 = پروتئین اتصال FK506؛ WBC = گلبول سفید؛ RBC = گلبول قرمز

FDA برای کاربرد در گیرندگان پیوند کلیه تأیید شده است و ماهانه به صورت داخل وریدی انفوزیون می‌شود.

اورولیموس^۱ یک مهارکننده دیگر mTOR است که از مکانیسم عملکردی مشابه سیرولیموس برخوردار است اما فراهمی‌زیستی بهتری دارد.

سیر بالینی و مراقبت از گیرنده پیوند

همودیالیز کافی باید ظرف ۴۸ ساعت قبل از عمل جراحی انجام شود و باید توجه داشت که برای جلوگیری از

بلا تاسپت بلا تاسپت یک پروتئین تلفیقی است که به لیگاندهای هم‌حرکی ($CD40$ و $CD46$) موجود بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل می‌شود و اتصال آنها به $CD28$ موجود بر روی سلول‌های T را مختل می‌کند. این مهار سبب آنرژی و آپوپتوز سلول T می‌شود. بلا تاسپت توسط

1- Everolimus

کلیوی بندرت رخ می‌دهد و در صورتیکه به علت عوامل تکنیکی ایجاد شده باشد و اقدام درمانی سریع برای رفع آن صورت گیرد، می‌تواند برگشت‌پذیر باشد. سونوگرافی تشخیصی روش انتخابی جهت رد کردن انسداد ادراری یا تأیید تجمع ادرار، خون یا لنف در اطراف کلیه می‌باشد. افزایش سطح کراتینین سرم یک شاخص دیررس وازنش است ولی می‌تواند تنها نشانه آن باشد. شاخص‌های زیستی جدیدی برای شناسایی غیرتهاجمی زودرس وازنش پیوند آلوگرافت مورد نیاز است.

مهارکننده‌های کلسینورین^۱ (سیکلواسپورین و تاکرولیموس) دارای اثر منقبض‌کننده بر روی شریانچه‌های آوران کلیوی می‌باشند و ممکن است پس از درمان مداوم با دوز بالا، موجب آسیب دائمی رگ‌ها و بافت بینابینی شوند. این تأثیر موجب بدتر شدن عملکرد کلیوی می‌شود که تشخیص آن از وازنش پیوند بدون انجام بیوپسی کلیه دشوار است. فیروز بینابینی، واکوئلیزاسیون لوله‌ای ایزومتریک، و ضخیم‌شدگی دیواره‌های شریانچه‌ها مطرح‌کننده این عوارض جانبی هستند ولی تشخیصی نمی‌باشند. بنابراین، اگر بیوپسی، وازنش پیوند را نشان ندهد، کراتینین سرم ممکن است به کاهش دوز پاسخ دهد. در هر حال اگر در بیوپسی، فعالیت وازنش پیوند مشاهده شود، انجام درمان مناسب لازم است. اولین حمله وازنش پیوند معمولاً با تجویز داخل وریدی متیل پردنیزولون ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۳ روز درمان می‌شود. اگر بیمار به این روش درمانی پاسخ ندهد، درمان با آنتی‌بادی لازم است که معمولاً با گلوبولین ضد تیموسیت انجام می‌شود.

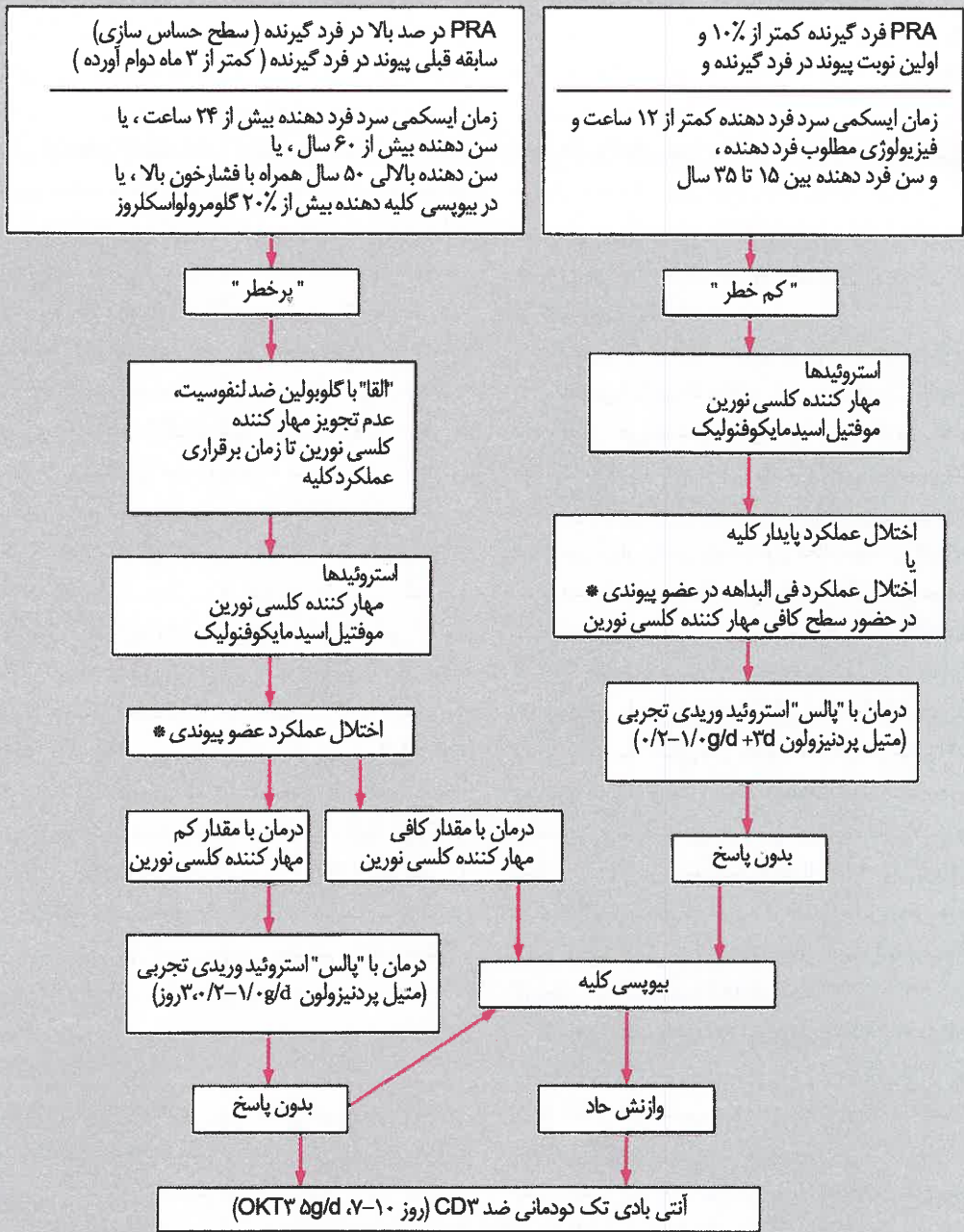
شواهد آسیب وابسته به آنتی‌بادی هنگامی وجود دارد که آسیب اندوتلیومی و رسوب جزء کمپلمان C4d توسط نشانه‌گذاری فلورسانس شناسایی شود. این مسئله معمولاً با شناسایی آنتی‌بادی در خون گیرنده همراهی دارد. پیش‌آگهی ضعیف است و درمان تهاجمی با پلاسمافرز، انفوزیون‌های ایمونوگلوبولین، آنتی‌بادی تک دودمانی ضد CD20 (ری‌توکسیماب) ضد لنفوسیت‌های B، بورترزومیب ضد پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی، و اکولیزوماب جهت مهار کمپلمان اندیکاسیون دارد.

آریمی‌های قلبی حین عمل جراحی میزان پتاسیم سرم نباید بالا باشد. لازم است دیورز که معمولاً بعد از عمل جراحی رخ می‌دهد، به دقت پایش گردد؛ در برخی از موارد ممکن است دیورز شدید روی دهد که این وضعیت حاکی از ناتوانی لوله‌های ایسکمیک در تنظیم دفع سدیم و آب است؛ در دیورز شدید ممکن است پتاسیم زیادی از دست برود. در اکثر بیمارانی که دچار اورمی مزمن می‌باشند، میزان مایع خارج سلولی قدری بیشتر از حد طبیعی است و حفظ فزونی حجم مایع خارج سلولی در اوایل دوره پس از عمل جراحی مفید است. نکرورز حاد لوله‌ای (ATN) ناشی از ایسکمی ممکن است به سرعت و یا پس از دوره کوتاهی از فعالیت کلیه پیوندی، باعث الیگوری شود. بهبود معمولاً در عرض ۳ هفته رخ می‌دهد ولی موارد بهبود ۶ هفته‌ای نیز گزارش شده‌اند. اضافه شدن وازنش پیوند بر ATN شایع است و ممکن است تشخیص افتراقی آنها بدون انجام بیوپسی از پیوند مشکل باشد. درمان با سیکلواسپورین سبب طولانی شدن ATN می‌گردد و در بعضی از بیماران تا زمانی که دوز دارو تاحد زیادی کاهش نیابد، دیورز صورت نمی‌گیرد. بسیاری از مراکز پیوند، درمان با سیکلواسپورین را در چند روز اول پس از پیوند آغاز نمی‌کنند بلکه تا زمانی که کارکرد کلیه برقرار شود از گلوبولین ضد لنفوسیتی (ALG) یا یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی همراه با اسید مایکوفنولیک و پردنیزولون استفاده می‌کنند. (شکل ۲-۳۳۷) الگوریتی را نشان می‌دهد که در مراحل اولیه پیوند توسط بسیاری از مراکز برای درمان بیمارانی که در معرض خطر کم یا زیاد اختلال زودرس کلیه هستند، رعایت می‌شود.

حمله وازنش پیوند

تشخیص زود هنگام وازنش پیوند امکان شروع سریع درمان جهت حفظ عملکرد کلیه و جلوگیری از ایجاد صدمات غیرقابل برگشت را فراهم می‌آورد. شواهد بالینی وازنش پیوند بندرت به صورت تب، تورم، و حساسیت ناحیه مرتبط با عضو پیوندی مشخص می‌شوند. وازنش پیوند ممکن است تنها با افزایش کراتینین سرم یا بدون کاهش حجم ادرار تظاهر یابد. تمرکز باید بر رد سایر علل مولد اختلالات کارکردی صورت گیرد.

انجام سونوگرافی داپلر ممکن است برای تعیین تغییرات رگ‌ها و جریان خون کلیه، مفید واقع شود. ترومبوز سیاهرگ



شکل ۲-۳۳۷. الگوریتم مراقبت از دریافت کننده پیوند در اوایل دوره پس از پیوند. اگر هر یک از عوامل "پرخطر" در فرد دهنده یا گیرنده وجود داشته باشند، درمان قاطعانه تری باید انجام شود. بیماران کم خطر را می توان با رژیم استاندارد سرکوب ایمنی درمان نمود. بیمارانی که در معرض خطر زیاد واژنش یا ایسکمی زودرس و اختلال عملکرد پیوندی نفروتوکسیک هستند، غالباً با یک گلوبولین ضد لنفوسیتی هم درمان می شوند تا سرکوب ایمنی اولیه قدرتمندتر بوده و از عارضه نفروتوکسیک کلسینورین احتراز شود. * هنگامی که اختلال عملکرد زودرس در عضو پیوندی ایجاد می شود، علل پیش کلیوی، انسدادی و عروقی را باید با سونوگرافی بررسی نمود. PRA یا panel reactive antibody به معنای تعیین مقدار آنتی بادی موجود در یک داوطلب علیه یک گروه (panel) از سلول های عرضه کننده آنتی ژن در توده کلی سلول های فرد دهنده می باشد.

جدول ۴-۳۳۷		شایع ترین عفونت های فرصت طلب در گیرنده پیوند کلیه
حوالی عمل پیوند (کمتر از ۱ ماه)	دیررس (بیش از ۶ ماه)	ماه
عفونت زخم	آسپرژیلوس	عفونت زخم
هرس و بروس	نوکارдіا	هرس و بروس
کاندیدایز دهان	ویروس BK (پولیوم)	کاندیدایز دهان
عفونت مجرای ادراری	هریس زوستر	عفونت مجرای ادراری
زودرس (۱-۶ ماه)	هپاتیت B	زودرس (۱-۶ ماه)
پنوموسیتیس جیرووکی	هپاتیت C	پنوموسیتیس جیرووکی
سیتومگالوویروس		سیتومگالوویروس
لژیونلا		لژیونلا
لیستریا		لیستریا
هپاتیت B		هپاتیت B
هپاتیت C		هپاتیت C

مشکلات درمانی

زمان تبیک وقوع شایع ترین عفونت های فرصت طلب پس از انجام پیوند در **جدول ۴-۳۳۷** نمایش داده شده است. پروفیلایکسی بر علیه سیتومگالوویروس (CMV) و پنومونی ناشی از پنوموسیتیس جیرووکی به مدت ۶ تا ۱۲ ماه پس از پیوند ادامه می یابد.

نشانه ها و علائم عفونت ممکن است مخفی یا آتیپیک باشند. تب بدون علت مشخص شایع است، و ممکن است تنها پس از گذشت روزها یا هفته ها مشخص شود که منشأ ویروسی یا قارچی دارد. اولین ماه بعد از پیوند شایع ترین زمان برای وقع عفونت های باکتریال است. اهمیت کشت های خون چنین بیمارانی بسیار زیاد است چون وقوع عفونت های سیستمیک بدون کانون آشکار شایع است. به ویژه ضایعات ریوی که به سرعت رخ می دهند بسیار عاقبت شومی دارند و ممکن است ظرف پنج روز از رخداد، به مرگ منتهی شوند. در صورت وقوع این ضایعات باید داروهای سرکوبگر ایمنی غیر از دوز نگه دارنده پردنیزون قطع شوند.

روش های تشخیصی تهاجمی از جمله بیوپسی از راه برونش و بیوپسی باز ریه در بسیاری از موارد ضرورت می یابند. در صورتی که عفونت پنوموسیتیس جیر و وکی (**فصل ۲۴۴**) وجود داشته باشد، تری متوپریم -

سولفامتوکسازول درمان انتخابی است. آمفوتریسین B به عنوان یک داروی مؤثر در عفونت های قارچی سیستمیک مورد استفاده قرار گرفته است. پیشگیری از ابتلا به عفونت پنوموسیتیس جیرووکی با مصرف روزانه یا یک روز در میان تری متوپریم - سولفامتوکسازول با دوز پایین، بسیار مؤثر است. درگیری اوروفارنکس توسط کانیدیدا (**فصل ۲۴۰**) را می توان با نیستاتین موضعی درمان نمود. عفونت های قارچی مهاجم به بافت نیازمند درمان با داروهای سیستمیک نظیر فلوکونازول می باشند. دوزهای کم (در کل ۳۰۰ میلی گرم) آمفوتریسین که ظرف دو هفته تجویز شود ممکن است در درمان عفونت های قارچی مقاوم به فلوکونازول مؤثر باشد. آنتی بیوتیک های ماکرولید، به ویژه کتوکنازول و اریترومیسین، و بعضی از داروهای بلوک کننده کانال کلسیم (دیلتiazم، وراپامیل) برای کاتابولیزه شدن توسط P450 با مهارکننده های کلسینورین رقابت می کنند و باعث افزایش سطوح این داروهای سرکوب کننده ایمنی می شوند. داروهای ضد تشنج نظیر فنی توثین و کاربامازپین، کاتابولیزم این داروها را افزایش و سطح خونی آنها را کاهش می دهند. عفونت های ناشی از آسپرژیلوس (**فصل ۲۴۱**)، نوکارдіا (**فصل ۱۹۹**)، و به ویژه ویروس سیتومگال (CMV) (**فصل ۲۱۹**) نیز رخ می دهند.

ویروس سیتومگال یک DNA ویروس شایع و خطرناک در گیرندگان پیوند است. این عفونت به طور کلی تا قبل از پایان ماه اول پس از پیوند تظاهر نمی یابد. عفونت فعال سیتومگال در بعضی مواقع با حملات وازنش پیوند همراهی دارد و گاهی نیز با این حملات اشتباه می شود. حداکثر خطر ایجاد این عفونت در بیمارانی وجود دارد که فاقد آنتی بادی های ضد ویروس سیتومگال می باشند و از یک دهنده دارای آنتی بادی ضد ویروس سیتومگال، پیوند دریافت نموده اند (میزان مرگ و میر ۱۵٪ است). والگان سیکلوویر یک شکل خوراکی و مقرون به صرفه از گان سیکلوویر است که ثابت شده هم برای پیشگیری و هم درمان بیماری ناشی از ویروس سیتومگال مؤثر است. با شناسایی بار ویروس سیتومگال در خون بیماران تب دار می توان به تشخیص زودهنگام دست یافت. افزایش آنتی بادی های IgM ضد ویروس سیتومگال نیز تشخیصی است. کشت ویروس از خون بیمار ممکن است از حساسیت کمتری برخوردار باشد. تهاجم بافتی این ویروس به دستگاه گوارشی و ریه ها شایع است. در

کلیوی با استفاده از داروهای مهارکننده ACE، اثر مفیدی روی سرعت پیشرفت اختلال عملکرد مزمن در کلیه پیوندی داشته باشد. بیوپسی کلیه می تواند وازنش سلولی تحت حاد را از عود بیماری یا اسکلروز کانونی ثانویه افتراق دهد.

بدخیمی

میزان بروز تومورها در بیماریانی که تحت درمان سرکوب کننده ایمنی قرار دارند، ۵ تا ۶ درصد یا حدود ۱۰۰ برابر بیشتر از احتمال ایجاد تومور در جمعیت عمومی است که در همان محدوده سنی قرار دارند. شایع ترین ضایعات عبارت اند از سرطان های پوست و لب ها و کارسینوم در جای گردن رحم، و همچنین لنفوم هایی نظیر لنفوم غیر هوچکین. خطر ایجاد بدخیمی ها متناسب با میزان تام بار تجویز شده داروی سرکوب کننده ایمنی و زمانی که پس از انجام پیوند گذشته است، افزایش می یابد. پایش از نظر سرطان های پوست و گردن رحم ضروری است.

سایر عوارض

میزان بروز مرگومیر ناشی از انفارکتوس میوکارد و سکتۀ مغزی، هم در بیماریانی که تحت دیالیز مزمن قرار دارند و هم در بیماران پیوندی بیش از جمعیت عمومی است و این مسئله به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت بیشتر صدق می کند. عوامل دخیل عبارت اند از استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها و سیرولیموس و فشارخون بالا. شیوع بیماری شریان کرونری و بیماری های عروق محیطی در میان گیرندگان پیوند کلیه بالا است. درصد مرگومیر ناشی از این علل به کندی رو به افزایش است که عامل آن افزایش پیوند در بیماران دیابتی و افزایش متوسط سن گیرندگان پیوند می باشد. بیش از ۵۰ درصد میزان مرگومیر دریافت کنندگان پیوند با بیماری های قلبی عروقی مرتبط است. علاوه بر کنترل شدید فشارخون و سطح چربی های خون، پایش دقیق بیماران از نظر انجام مداخلات پزشکی و جراحی بیشتر، بخش مهمی از درمان را تشکیل می دهد.

فشارخون بالا می تواند در اثر عوامل زیر ایجاد شود. (۱) بیماری ذاتی کلیوی، (۲) فعالیت وازنشی در کلیه پیوند شده، (۳) تنگی شریان کلیوی در صورتی که آناستوموز با شاخه ای از شریان ایلیاک صورت پذیرفته باشد، و (۴) سمیت کلیوی ناشی از مهارکننده های کلسینورین که با کاهش دوز

صورت عدم درمان، رتینوپاتی ناشی از ویروس سیتومگال در مراحل دیررس سیر بیماری ایجاد می شود. درمان بیماری فعال ویروس سیتومگال با والگان سیکلوویر همیشه ضروری است. در بسیاری از بیمارانی که نسبت به ویروس سیتومگال مصون بوده اند، پس از مصرف رژیم های شدید سرکوبگر سیستم ایمنی، ویروس سیتومگال فعال می شود.

گروه پولیوما (SV40, JC, BK) گروه دیگری از ویروس های DNA دار است که می تواند در کلیه ها نهفته شود و با سرکوب ایمنی فعال گردد. وقتی BK دوباره فعال شود ۵۰٪ احتمال وقوع فیبروز پیش رونده و از دست رفتن پیوند در عرض یک سال توسط ویروس فعال وجود دارد. خطر عفونت بیشتر با شدت کلی سرکوب ایمنی مرتبط است تا با نوع داروهای سرکوبگر ایمنی که هر فرد دریافت می کند. بیوپسی کلیه برای تشخیص لازم است. نتایج متغیری با مصرف لفلونامید، سیدوفوویر، و آنتی بیوتیک های کینولون (که بر علیه پولیوما هلیکاز مؤثر هستند) وجود داشته است اما مهم ترین مسئله کاهش یا سرکوب ایمنی است.

عوارض درمان با گلوکوکورتیکوئیدها به خوبی شناخته شده اند و شامل خونریزی گوارشی، اختلال در روند ترمیم زخم، استئوپوروز، دیابت شیرین، ایجاد آب مروارید، و پانکراتیت خونریزی دهنده می باشد. درمان زردی توجیه نشده در بیماران پیوندی، در صورتی که احتمال هپاتیت یا سمیت دارویی وجود داشته باشد، شامل قطع یا کاهش مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی می باشد. اغلب در چنین شرایطی، درمان حداقل تا چندین هفته موجب وازنش پیوند نخواهد شد. آسیکلوویر در درمان عفونت های ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس مؤثر است.

ضایعات مزمن در کلیه پیوندی

با آنکه میزان بقای یک ساله بعد از پیوند عالی است، اما اکثر افراد گیرنده پیوند بعد از این دوره به تدریج دچار افت پیش رونده عملکرد کلیه می شوند. اختلال عملکرد مزمن کلیه پیوندی می تواند به دلیل عود بیماری، فشارخون بالا، سمیت کلیوی ناشی از سیکلوسپورین یا تاکرولیموس، وازنش مزمن ایمونولوژیک، گلوامرولواسکلروز کانونی ثانویه، یا ترکیبی از این پاتوفیزیولوژی ها باشد. تغییرات مزمن عروقی همراه با نکثیر اینتیمای و هیپر تروفی مدیا به طور شایعی دیده می شوند. تصور می شود، کنترل فشارخون بالای سیستمیک و داخل

بیماری‌های گلومرولی

۳۳۸

Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

کلیه‌های انسان دارای قریب به $1/8$ میلیون کلافه مویرگی گلومرولی است. هر کلافه گلومرولی در درون فضایی به نام فضای بومن^۲ قرار دارد. کپسول دور این فضا با سلول‌های اپیتلیال جداری پوشیده شده که به صورت اپیتلیوم لوله‌ای تداوم یافته و نفرون پروگزیمال را تشکیل می‌دهد یا با مهاجرت به سمت کلافه مویرگی سلول‌های پادار را می‌سازد. کلافه مویرگی گلومرول از یک شریانچه آوران نشأت می‌گیرد که بستر مویرگی پر شاخه‌ای را درون ماتریکس مزانژریال تشکیل می‌دهد (شکل ۱-۳۳۸). این شبکه مویرگی در انتها متمرکز می‌شود و یک شریانچه وابران را تشکیل می‌دهد که خون^۳ پالایش شده را به مویرگ‌های اطراف لوله‌های قشر کلیه یا عروق مستقیم مدولا^۴ می‌فرستد که یک ساختار لوله‌ای چین‌خورده‌ای را تغذیه می‌کند و با آن در تبادل است. بنابراین کلافه مویرگی گلومرولی که توسط شریانچه‌ها تغذیه و درناژ می‌شود، نمایانگر یک سیستم شریانچه‌ای بابی^۵ است. سلول‌های اندوتلیومی منفذدار^۶ که روی غشای پایه گلومرولی^۶ (GBM) جا گرفته‌اند، و سطح مویرگ‌های گلومرولی را می‌پوشانند. زوائد پایی ظریف که دنباله سلول‌های پادار^۷ اپیتلیال‌اند، سطح بیرونی این مویرگ‌ها را می‌پوشانند و خود سلول‌های پادار توسط غشاهای منفذدار^۸ با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند و یک سد پالایشی انتخابی را به وجود می‌آورند.

مویرگ‌های گلومرولی روزانه $180-120$ لیتر آب پلاسما را که محتوی مواد محلول مختلفی است پالایش کرده، برای باز یافت یا دفع به لوله‌های پایین‌دست می‌فرستند. بیشتر

دارو ممکن است برطرف شود. با آنکه داروهای مهارکننده ACE می‌توانند مفید واقع شوند، استفاده از مسدودکننده‌های کانال کلسیمی در آغاز رایج‌تر است. بهبود فشارخون بالا و رساندن آن به طیف 120 تا 130 بر روی 70 تا 80 میلی‌متر جیوه در تمام بیماران باید به عنوان هدف مدنظر باشد. وقوع هیپرکلسمی پس از انجام پیوند می‌تواند نشانگر عدم فروکش غدد پاراتیروئید هیپرپلاستیک باشد. نکرور غیر چرکی سرفمور احتمالاً ناشی از هیپرپاراتیروئیدیسم پیشین می‌باشد که در اثر درمان گلوکوکورتيكوئیدی وخیم‌تر شده است. در اثر بهبود کنترل متابولیسم کلسیم و فسفر طی دیالیز مزمن، میزان بروز عوارض مرتبط با پاراتیروئید به صورت چشمگیری کاهش یافته است. پایدار ماندن هیپرپاراتیروئیدی ممکن است انجام پاراتیروئیدکتومی ناکامل^۱ را ضروری سازد.

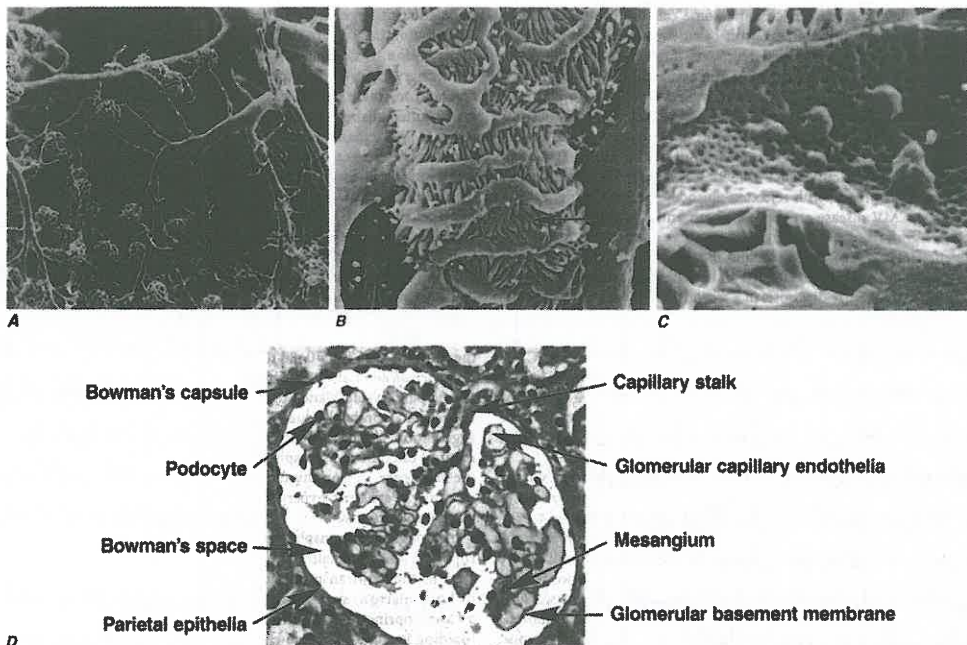
با آنکه در اکثر بیماران پیوندی، تولید اریتروپویتین برای طبیعی‌سازی هموگلوبین کافی است اما کم‌خونی در دوران بعد از پیوند به وفور دیده می‌شود. اغلب، کم‌خونی را می‌توان به اثر تضعیف‌کننده داروهای سرکوبگر ایمنی روی مغز استخوان مانند آزاتیوپرین، اسید مایکوفنولیک، و سیرولیموس نسبت داد. خون‌ریزی گوارشی یک عارضه جانبی شایع مصرف طولانی‌مدت مقدار زیاد استروئید است. در بسیاری از بیماران پیوندی، پاکسازی کراتینین در حد $50-30$ mL/min است و همچون درمان کم‌خونی در سایر بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌توان از اریتروپویتین مکمل استفاده نمود.

هپاتیت مزمن به‌ویژه اگر به علت ویروس هپاتیت B ایجاد شده باشد، می‌تواند سیر پیش‌رونده داشته باشد و در طی یک دهه یا بیشتر منجر به مرگ بیمار شود. براساس بعضی از مطالعات، خطر در بیمارانی که به‌طور پایدار HBsAg مثبت هستند بیشتر است ولی وجود ویروس هپاتیت C نیز در صورتی که بخواهیم فرد گیرنده پیوند را تحت درمان سرکوب‌کننده ایمنی قرار دهیم، نگران‌کننده است.

- 1- Subtotal
- 2 - Bowman's space
- 3- Vasa Recta
- 4- portal
- 5- fenestrated
- 6- Glomerular Basement Membrane (GBM)

۷- سلول‌های اپیتلیومی لایه احشایی گلومرول که تعدادی زائده انشعابی مثل پا دارد.

- 8- Slitpore membrane



شکل ۱-۳۳۸. ساختار گلوبرولی (A). مویرگ‌های گلوبرولی از یک شبکه شاخه شاخه شریان‌ها و شریانچه‌های کلیوی تشکیل می‌شوند که منجر به ایجاد یک شریانچه آوران، بستر (کلافه) مویرگی گلوبروول، و یک شریانچه وایران تخلیه‌کننده می‌شوند (B). اسکن میکروگراف الکترونی سلول‌های بادار که سطح خارجی مویرگ‌های گلوبرولی را می‌پوشانند (پیکان زوائد پایی را نشان می‌دهند). (C). اسکن میکروگراف الکترونی سلول‌های اندوتلیالی منفذدار پوشاننده مویرگ گلوبرولی (C). نواحی مختلف طبیعی گلوبروول زیر میکروسکوپی نوری

پروتئین‌های بزرگ و تمامی گویچه‌های موجود در خون، به دلیل سد فیزیکی- شیمیایی ایجاد شده توسط اندازه سوراخ‌ها و بار الکترواستاتیک منفی در فرآیند پالایش شرکت نمی‌کنند. ویژگی‌های مکانیکی پالایش و بازیافت، برای بسیاری از مواد محلول کاملاً پیچیده است (فصل ۳۲۵). به عنوان مثال، گلوبروول در برابر آلبومین سرم یک سد ناقص است. اگرچه بار آلبومین منفی است و تمایل دارد از غشای پایه گلوبروول که آن هم بار منفی دارد دور شود اما شعاع فیزیکی آن فقط در حدود $\frac{3}{6}$ نانومتر است در حالی که سوراخ‌های غشای پایه گلوبروول و غشای‌های منفذدار، شعاعی در حدود ۴ نانومتر دارند. در نتیجه، مقادیر متغیری از آلبومین به طور اجتناب‌ناپذیری از سد پالایش عبور می‌کنند و در طول لوله پروگزیمال توسط گیرنده‌های مگالین و کوبولین بازیافت می‌شوند. قابل ذکر است که در افراد دارای نفرون‌های طبیعی، دفع روزانه آلبومین در ادرار 10 mg است که قریب به ۶۰-۲۰٪ کل پروتئین دفع شده است.

مکانیسم آسیب‌زایی بیماری گلوبرولی

بیماری گلوبرولی دارای اشکال مختلفی است و آسیب‌زایی آن به درجات مختلف با جهش‌های ژنتیکی، عفونت‌ها، مواجهه با توکسین‌ها، خودایمنی^۱، آترواسکلروز، فشارخون بالا، آمبولی، ترومبوز، و یا دیابت شیرین ارتباط دارد. با این



وجود علت بیماری، حتی بعد از مطالعات دقیق اغلب ناشناخته باقی می‌ماند که در این صورت، به آن واژه ایدیوپاتیک (نهان‌زاد) اطلاق می‌گردد. خصوصیات ویژه یا منحصر به فرد مکانیسم آسیب‌زایی به همراه توصیف هر یک از بیماری‌های گلومرولی در این فصل خواهد آمد.

بعضی از بیماری‌های گلومرولی که ناشی از جهش‌های ژنتیکی هستند، موجب بروز بیماری‌های خانوادگی یا یک اثر بنیادی می‌شوند: سندرم نفروتیک مادرزادی ناشی از جهش‌هایی در *NPHS1* (نفرین) و *NPHS2* (پودوسین)، غشاهای منفذدار را به هنگام تولد گرفتار می‌کنند و جهش‌های کانال کاتیونی *TRPC6* در بزرگسالی موجب گلومرولواسکلروز کانونی و قطعه‌ای^۱ (*FSGS*) می‌شوند؛ پلی‌مورفیسم در ژن رمزگذاری‌کننده آپولیپوپروتئین L1 (*APOL1*) خطر عمده‌ای برای حدود ۷۰٪ از سیاه‌پوستان آمریکایی محسوب می‌شود که به بیماری مرحله نهایی کلیوی (ESRD) غیردییابتی به‌ویژه *FSGS* مبتلا هستند؛ جهش‌های فاکتور کمپلمان H با گلومرولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو ۳ (*MPGN*) یا سندرم همولیتیک اورمیک آنتی‌بیک (*aHUS*) همراه است، لیپودیستروفری نسبی^۲ نوع II، که ناشی از جهش در ژن‌های رمزگذاری‌کننده *Lamin A/C* یا *PPARγ* است، موجب ایجاد یک سندرم متابولیک می‌شود که با *MPGN* همراه است و گاهی رسوبات متراکم و عامل نفریتیک C3 در آن دیده می‌شود. سندرم آلپورت، که ناشی از جهش در ژن‌های رمزگذار زنجیره‌های $\alpha 3$ ، $\alpha 4$ و $\alpha 5$ کلاژن نوع IV است، باعث شکاف دار شدن غشاهای پایه^۳ همراه با گلومرولواسکلروز می‌شود؛ و بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزوم، مثل کمبود آلفا گالاکتوزیداز A که باعث بیماری فابری می‌شود و کمبود N-استیل نور آمینیک اسید هیدرولاز، که موجب نفروسیالیدوز و در نهایت *FSGS* می‌شوند.

فشارخون بالای سیستمیک و آترواسکلروز می‌توانند باعث استرس فشاری، ایسکمی، و یا تولید اکسیدان‌های چربی شوند که آنها هم به نوبه خود منجر به گلومرولواسکلروز مزمن می‌شوند. فشارخون بالای بدخیم ممکن است به سرعت موجب عارضه‌دار شدن گلومرولواسکلروز با نکروز فیبرینوئید شریانچه‌ها و گلومرول‌ها، میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک، و نارسایی حاد کلیه شود. نفروپاتی دیابتی یک آسیب اسکروتیک اکتسابی همراه با ضخیم‌شدگی غشای

پایه گلومرول ثانویه به اثرات درازمدت هیپرگلیسمی، محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون^۴ پیشرفته، و گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشد.

التهاب مویرگ‌های گلومرولی، گلومرولونفریت نامیده می‌شود. اغلب آنتی‌ژن‌های گلومرولی یا مزانژیومی دخیل در گلومرولونفریت ایمنی‌زاد^۵، ناشناخته هستند (**شکل ۳۳۸-۲**). سلول‌های اپیتلیال یا مزانژیومی گلومرول ممکن است ریزش کنند یا اپیتوپ‌هایی^۶ را بیان کنند که از پروتئین‌های ایمنی‌زایی دیگری که در اعضای دیگر بدن ساخته می‌شود، تقلید کنند. باکتری‌ها، قارچ‌ها، و ویروس‌ها این توانایی را دارند که به‌طور مستقیم در کلیه باعث عفونت شوند و آنتی‌ژن‌های خود را تولید کنند. بیماری‌های خودایمن همچون گلومرولونفریت ممبرانوی ایدیوپاتیک^۷ (*MGN*) یا *MPGN* محدود به کلیه‌ها هستند، در حالی که بیماری‌های سیستمیک التهابی مثل نفریت لوپوسی و یا گرانولوماتوز همراه با پلی‌آرتریت (وگنر)، با گسترش به کلیه موجب آسیب ثانویه گلومرولی می‌شوند. بیماری ضد غشای پایه گلومرولی، که موجب سندرم گودپاسچر می‌شود، به علت نحوه توزیع $\alpha 3NC1$ مربوط به کلاژن نوع IV که آنتی‌ژن هدف است، به‌طور عمده کلیه و ریه درگیر می‌شوند.

فعال شدن موضعی گیرنده‌های زنگوله‌مانند^۸ روی سلول‌های گلومرولی، رسوب کمپلکس‌های ایمنی یا آسیب ساختمان گلومرولی ناشی از کمپلمان، موجب ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای می‌شود که آن هم به نوبه خود، منجر به یک پاسخ ایمنی تطابقی می‌گردد و با آزاد شدن موضعی کموکین‌ها، به سمت کلیه‌ها کشیده می‌شود. نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، و سلول‌های T، توسط کموکین‌ها به داخل کلافه گلومرولی کشیده می‌شوند و در آنجا با آنتی‌ژن‌ها و اپیتوپ‌های نزدیک یا روی سلول‌های سوماتیک یا ساختمان‌های آنها، واکنش می‌دهند و با تولید سیتوکین‌ها و پروتئازهای بیشتر، موجب آسیب مزانژیوم، مویرگ‌ها، و یا غشای پایه گلومرولی می‌شوند. هرچند پاسخ‌های ایمنی

1 - focal segmental glomerulosclerosis

۲- اختلال متابولیسم چربی

3 - split basement -membranes

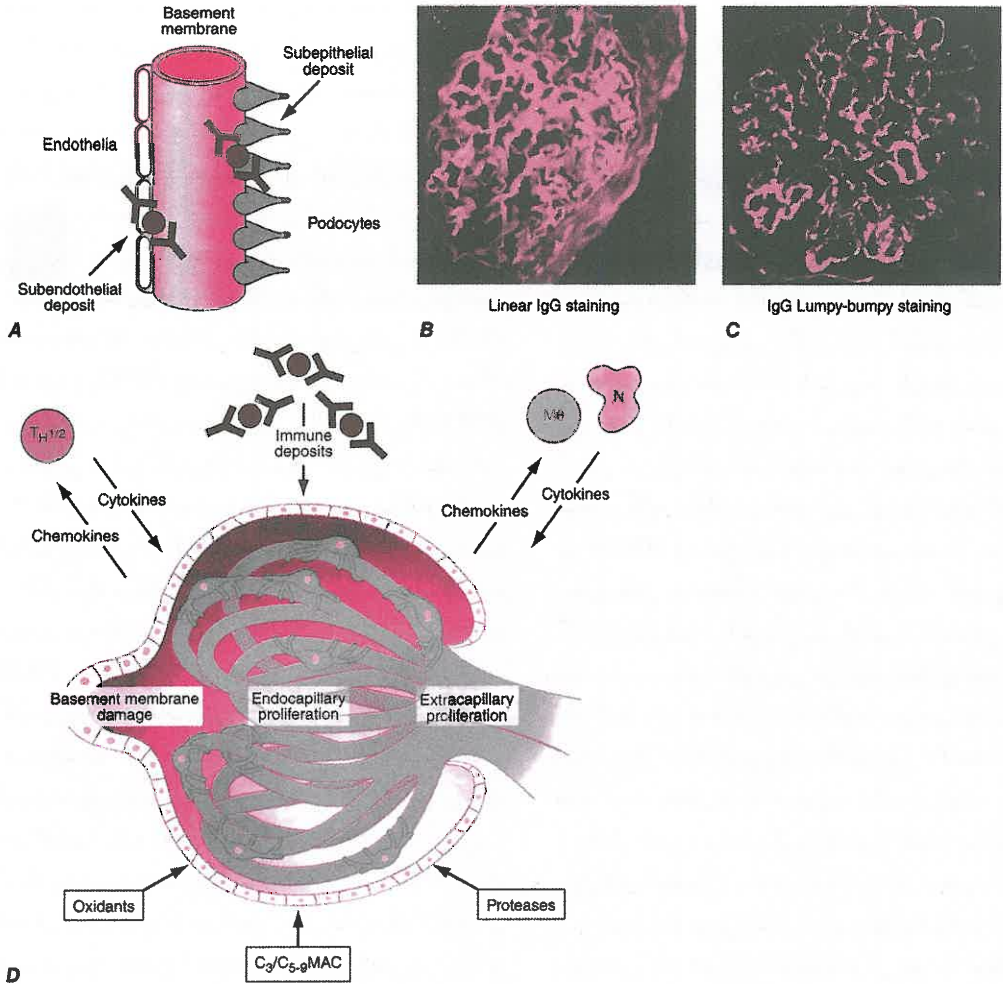
4- Glycosilation

5 - immune -mediated

۶- شاخص آنتی‌ژنی با ساختار شناخته شده.

7- MGN. Idiopathic Membranous Glomerulonephritis

8- Toll like



شکل ۲-۳۳۸. گلوMEROL با مکانیسم‌های متفاوتی دچار آسیب می‌شود. (A). رسوبات ایمنی پیش ساخته می‌توانند از جریان خون منشأ گرفته در طول غشای پایه گلوMEROL (GBM) در فضای ساب‌اندوتلیال تجمع پیدا کنند یا ممکن است به صورت درجا در طول فضای ساب اپیتلیال تشکیل شود. (B). رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس گلوMEROL‌ها که با آنتی‌بادی Ig-G علامت‌گذاری شده، نشان‌دهنده رنگ‌آمیزی خطی یک بیمار مبتلا به بیماری ضد GBM یا رسوبات ایمنی یک بیمار مبتلا به گلوMEROLونفریت ممبرانو است. (C). مکانیسم‌های آسیب گلوMERولی یک پاتوژن پیچیده دارند. رسوبات ایمنی و رسوب کمپلمان به‌طور کلاسیک موجب کشیده شدن ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها به درون گلوMEROL‌ها می‌شود. لنفوسیت‌های T نیز ممکن است به دنبال آنها در فرآیند آسیب شرکت کنند. (D). واسطه‌های تشدیدکننده مثل اکسیدان‌های مشتق شده موضعی و پروتئازها، موجب گسترش این التهاب می‌شوند، و بسته به محل آنتی‌ژن هدف و پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی میزبان، غشاهای پایه توسط تکثیرهای سلولی درون مویرگی یا برون مویرگی دچار آسیب می‌شوند.

ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی، در کنار مولکول‌های شناسایی همراه، مجموعه سلول‌های T انواع CD4/8 را درگیر می‌کنند.

تطابقی شبیه به بافت‌های دیگر است اما فعال شدن زودهنگام سلول T، نقش مهمی را در مکانیسم گلوMEROLونفریت بازی می‌کند. آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط مولکول‌های اصلی سازگاری نسجی (MHC) گروه II روی

مانع جریان ادرار می‌شود. در نتیجه، انسداد لوله‌ها با بقایای سلولی^۲ یا اثرات فشاری بیرونی، موجب از بین رفتن گلوبمرول در نفرون‌ها می‌شود. دومین توجیه آن است که تغییرات بینابینی مثل ادم یا فیبروز بینابینی، با دگرگون ساختن ساختار لوله‌ای و عروقی، موجب اختلال در انتقال طبیعی لوله‌ای مواد محلول و آب از مجرای درون لوله‌ای به فضای عروقی می‌شوند. این نارسایی با افزایش آب و مواد محلول موجود در مایع لوله‌ای، موجب ایزوستنوری^۴ و پلی‌اوری می‌شود. مکانیسم‌های تطبیقی مربوط به فیدبک لوله‌ای - گلوبمرولی نیز دچار نارسایی می‌شود که نتیجه آن کاهش تولید رنین از دستگاه جنب گلوبمرولی به دام افتاده در التهاب بینابینی است. در نتیجه، اثر تنگ‌کنندگی عروقی^۵ آنژیوتانسین II بر شریانچه‌های گلوبمرولی کاهش یافته، پالایش به دلیل کاهش فراگیر تون شریانچه‌ای دچار افت می‌گردد. سومین توجیه، براساس تغییرات مقاومت عروقی ناشی از آسیب مویرگ‌های اطراف لوله‌ای است. حجم سطح مقطع این مویرگ‌ها در اثر التهاب، ادم و یا فیبروز بینابینی کاهش پیدا می‌کند. این تغییرات ساختمانی در مقاومت عروقی، با دو مکانیسم، کارکرد کلیوی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اول اینکه، چون سلول‌های لوله‌ای از نظر متابولیسی بسیار فعال‌اند، کاهش جریان خون آنها می‌تواند موجب آسیب ایسکمیک شود. دوم اینکه اختلال در جریان خروجی شریانچه‌ای گلوبمرول، منجر به افزایش فشارخون درون گلوبمرول در گلوبمرول‌های با درگیری کمتر می‌گردد؛ این افزایش انتخابی فشارخون داخل گلوبمرولی، موجب تشدید و گسترش اسکروز مزانشیمی و گلوبمرولواسکلروز در گلوبمرول‌های با درگیری کمتر می‌گردد. صرف‌نظر از مکانیسم دقیق این فرآیند، نفرت حاد لوله‌ای - بینابینی زود هنگام (شکل ۲۷-۶۲e)، حکایت از کارکرد کلیوی بالقوه برگشت‌پذیر دارد، در حالی که ایجاد فیبروز بینابینی مزمن اشاره به از دست رفتن پایدار کارکرد کلیه دارد (شکل ۳۰-۶۲e).

سلول‌های تک‌هسته‌ای به تنهایی می‌توانند موجب آسیب کلیه شوند در حالی که فرآیندهای خودایمنی که به‌طور کلاسیک به گلوبمرول‌ها آسیب می‌رسانند، این کار را از طریق پاسخ ایمنی هومورال انجام می‌دهند. گلوبرونفریت پساستریتوکوکی، نفرت لوپوسی، و نفرت مامبرانوی ایدیوپاتیک^۱، به‌طور تیپیک با رسوب ایمنی در طول غشای پایه گلوبمرول همراه هستند، در حالی که در بیماری ضد غشای پایه گلوبمرولی، آنتی‌بادی‌های ضد غشای پایه گلوبمرول به‌صورت خطی به آن متصل می‌شوند. کمپلکس‌های ایمنی پیش ساخته در گردش خون ممکن است در امتداد سمت زیر آندوتلیومی غشای پایه گلوبمرولی رسوب کنند، در حالی که سایر رسوبات ایمنی، به‌صورت درجا، بر روی سمت زیر اپیتلیومی آن تشکیل می‌شوند. رسوبات اخیر، هنگامی تجمع پیدا می‌کنند که اتوآنتی‌بادی‌های در گردش، آنتی‌ژن‌های خود را که در طول لبه زیر اپیتلیومی GBM به دام افتاده‌اند، می‌یابند. رسوبات ایمنی در مزانشیم گلوبمرولی، ممکن است ناشی از رسوب کمپلکس‌های در گردش پیش ساخته و یا واکنش‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در جا (insitu) ایجاد شده باشند. رسوبات ایمنی با تحریک آزادسازی پروتئازهای موضعی و فعال نمودن آبشار کمپلمان، موجب تولید کمپلکس‌های حمله‌ای C۵ و C۳ می‌شوند. به علاوه، اکسیدان‌های موضعی با ایجاد آسیب به ساختمان‌های گلوبمرولی، موجب پروتئینوری و از بین رفتن سلول‌های یادار می‌شوند. عوامل سبب‌شناختی یا مکانیسم‌های فیزیوپاتولوژیک با همپوشانی موجب ضایعات گلوبمرولی مشابه می‌شوند، که مطرح‌کننده مشابه بودن الگوهای آسیب در اغلب موارد پاسخ‌های مولکولی و سلولی پایین دست است.

پیشرفت بیماری گلوبمرولی

گلوبرونفریت پایدار که کارکرد کلیه را وخیم‌تر می‌کند، همیشه با نفرت بینابینی، فیبروز کلیوی، آتروفی لوله‌ای همراه است (شکل ۲۷-۶۲e). اما در هر حال نکته مبهم این است که نارسایی کلیه در گلوبرونفریت، کمتر با نوع محرک آسیب گلوبمرولی ایجادکننده خود، ارتباط دارد و بیشتر با نایافت شناختی نفرت لوله‌ای بینابینی^۲ مطابقت دارد.

از دست رفتن کارکرد کلیه به دلیل آسیب بینابینی را می‌توان با چند مکانیسم فرضی توجیه کرد. ساده‌ترین توجیه آن است که انسداد لوله‌ای ناشی از التهاب و فیبروز بینابینی،

1- Idiopathic Membranous Nephritis

۲- لوله‌ای بینابینی

3 - Debris

4 Isosthenuria: به حفظ اسمولالیه ثابت ادرار بدون توجه به تغییرات فشار اسمزی خون گفته می‌شود.

5 - Vasoconstrictive

کلیوی پایدار فاقد سلول می‌شود که نتیجه آن نارسایی برگشت‌ناپذیر کلیه است.

رویکرد به بیمار: بیماری گلومرولی

هماچوری، پروتئینوری، و پیوری

مبتلایان به بیماری گلومرولی معمولاً مبتلا به درجانی از هماچوری همراه با مقادیر مختلفی از پروتئینوری هستند. هماچوری به‌طور تیپیک بی‌علامت است. تنها ۳۵ گلبول قرمز در ته‌نشست اولین قسمت ادرار صبحگاهی کافی است تا شک به این بیماری را برانگیزاند. ممکن است تشخیص آسیب گلومرولی به دلیل اینکه بیماران متوجه هماچوری میکروسکوپی خود نمی‌شوند به تأخیر افتد و هماچوری واضح^۱ به جز در نفروپاتی IgA و بیماری سلول داسی به ندرت دیده می‌شود. هنگام بررسی هماچوری میکروسکوپی که احتمالاً با پروتئینوری جزئی ($< 500 \text{ mg}/24\text{hr}$) همراه است، کنار گذاشتن ضایعات کالبدشناختی مثل بدخیمی‌های دستگاه ادراری به‌ویژه در افراد سالمند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. هماچوری میکروسکوپی همچنین ممکن است با شروع هیپرتروفی خوش‌خیم پروستات، نفریت بینابینی، نکروز باپیلری، هپرکلسوری، سنگ‌های کلیوی، بیماری‌های کیستی کلیه، یا آسیب عروقی کلیوی دیده شود. البته، وقتی سیلندرها گلبول قرمز (شکل ۳۴-۶۲۵) یا گلبول‌های قرمز بدشکل در ته‌نشست ادراری یافت شود، گلومرولونفریت محتمل است.

پروتئینوری مداوم^۲، بیش از یک تا دو گرم در ۲۴ ساعت به‌طور معمول همراه با بیماری گلومرول است. بیماران اغلب تنها زمانی متوجه پروتئینوری خود

آسیب پایدار مویرگ‌های گلومرولی، به فضای لوله‌ای بینابینی^۱ گسترش پیدا می‌کند و موجب پروتئینوری می‌گردد. فرضیه بر این است که شریانچه‌های وابران که از گلومرول‌های ملتهب خارج می‌شوند، واسطه‌های التهابی را با خود حمل کرده، موجب ایجاد نفریت بینابینی در بقیه مسیر و سرانجام فیبروز می‌شوند، مایع پالایش شده در مویرگ‌های آسیب‌دیده گلومرولی چسبیده به کپسول بومن، ممکن است به سمت بافت بینابینی اطراف گلومرول نیز منحرف شود. با این وجود، اغلب نفرولوژیست‌ها معتقدند که مایع پالایش شده پروتئینوریک^۲ گلومرولی که مایع لوله‌ای را تشکیل می‌دهد، نقش اصلی را در آسیب رو به پایین لوله‌ای - بینابینی برعهده دارد، گرچه هیچ یک از این فرضیه‌ها با یکدیگر متناقض نیستند.

آسان‌ترین توجیه برای بررسی تأثیر پروتئینوری بر شکل‌گیری نفریت بینابینی، این است که پروتئینوری فزاینده شدید با حمل سیتوکین‌های فعال شده و لیپوپروتئین‌های مولد گونه‌های اکسیژن و واکنش‌گر یک سلسله واکنش‌های التهابی را در درون و اطراف سلول‌های اپیتلیومی پوشاننده بخش لوله‌ای نفرون برمی‌انگیزند. این اثرات موجب القای ارتشاح لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها در فضاها بینابینی، همراه با فیبروز و آتروفی لوله‌ای می‌شود.

لوله‌ها به دنبال آسیب مستقیم به غشای پایه‌شان از بین می‌روند که این امر موجب تغییر بافت اپیتلیومی - مزانژیومی و در نتیجه تشکیل فیبروبلاست‌های بیشتری در محل آسیب‌دیدگی می‌شود. عواملی همچون فاکتور رشد تحولی بنا ($TGF-\beta$)^۳، فاکتور رشد فیبروبلاست دو ($FGF-2$) فاکتور قابل القا توسط هیپوکسمی 1α ($HIF-1\alpha$)، و فاکتور رشد مشتق از پلاکت ($PDGF$)^۴، به‌ویژه در این تغییر و تحول فعال‌اند. در نفریت پایدار فیبروبلاست‌ها تکثیر یافته، موجب تولید رسوباتی متشکل از تناسین^۵ و داربست فیبرونکتینی می‌شوند که برای پلیمریزاسیون کلاژن بین بافتی جدید نوع I و III به کار می‌رود. این رویدادها طی روندی موسوم به فیبروز^۶ موجب تشکیل بافت اسکار (جوشگاهی) می‌شوند. براساس مطالعات آزمایشگاهی، پروتئین مورفونکتیک نوع ۷ استخوان و فاکتور رشد هپاتوسیت، قادر به معکوس کردن روند فیبرینوژنز زود هنگام و حفظ ساختار لوله‌ای هستند. هنگامی که فیبروبلاست‌ها از فاکتورهای بقای خود محروم می‌شوند، آپوپتوز رخ می‌دهد^۷ و جوشگاه

1- Tubulointerstitium Filtered

۲- حاوی مقدار بالاتر از حد طبیعی پروتئین

3- Transforming Growth Factor β

4 - Platelet derived growth factor

۵- (Tenascin) یک نوع گلیکوپروتئین ماتریکس خارج سلولی است که از انواع رویان‌ها و بافت‌های بالغ شامل مناطق اپیتلیال و برخی از نومورها جدا می‌شود.

۶- فیبرین‌سازی

7 - Apoptose

8- Gross

9- Persistent

واژه هیستوپاتولوژیک گلومرولونفریت هلالی^۷ معادل آسیب‌شناختی تظاهرات بالینی RPGN است. هنگامی که بیماران مبتلا به RPGN با خونریزی ریوی ناشی از سندرم گودپاسچر، واسکولیت رگ‌های کوچک به دلیل آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل (ANCA)^۸، لوپوس اریتماتوز، و یا کرایوگلوبولینمی مراجعه می‌کنند، اغلب به عنوان سندرم ریوی - کلیوی تشخیص داده می‌شوند. سندرم نفروتیک به پروتئینوری شدید ($> 3 \text{ g/24hr}$)، فشارخون بالا، افزایش کلسترول خون، کاهش آلبومین سرم، ادم و/یا آنازارک^۹، و هماچوری میکروسکوپی اطلاق می‌گردد. گاهی به پروتئینوری زیاد و فاقد علائم بالینی، پروتئینوری در طیف نفروتیک^{۱۰} می‌گویند. GFR در این بیماران ممکن است در ابتدا طبیعی و یا به ندرت بالاتر از حد طبیعی باشد، اما با تداوم هیپرفیلتراسیون و از بین رفتن نفرون‌ها، به‌طور تدریج طی ماه‌ها تا سال‌ها کاهش پیدا می‌کند. در بیماران مبتلا به سندرم غشای پایه، غشای پایه از نظر ژنتیکی غیرطبیعی است (سندرم آلپورت) و یا پاسخ خودایمنی به کلارن نوع IV غشای پایه (سندرم گودپاسچر) همراه با هماچوری میکروسکوپی، پروتئینوری خفیف تا شدید و فشارخون بالا همراه با درجاتی از افزایش کراتینین سرم دیده می‌شود. سندرم گلومرولی - عروقی بیمارانی را توصیف می‌کند که به نوعی از آسیب عروقی مبتلا هستند که منجر به هماچوری و پروتئینوری متوسط می‌شود. در مبتلایان به این سندرم ممکن است واسکولیت، میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک، سندرم آنتی‌فسفولیپید، با شیوع بیشتر، یک بیماری سیستمیک مثل آترواسکلروز، آمبولی کلسترول، فشارخون بالا، کم‌خونی داسی شکل، و خودایمنی دیده شود. از جنبه بین‌المللی سندرم مرتبط با

می‌شوند که بدنشان دچار ادم شود یا متوجه کف آلود شدن ادرارشان شوند. پروتئینوری مداوم را باید از مقادیر کمتر از آن موسوم به پروتئینوری خوش‌خیم^۱ در افراد طبیعی افتراق داد (جدول ۳۳۸-۱). این نوع اخیر پروتئینوری، ناپایدار است و به‌طور کلی میزان آن کمتر از 1 g/24hr می‌باشد و گاهی پروتئینوری کارکردی^۲ یا گذرا نامیده می‌شود. تب، ورزش، جاقی، آبنه خواب، فشار هیجانی، و نارسای احتقانی قلب می‌توانند توجیه‌کننده پروتئینوری گذرا باشند. به نوعی از پروتئینوری که تنها در وضعیت ایستاده بروز می‌کند، پروتئینوری وضعیتی^۳ گویند. که پیش‌آگهی خوبی دارد. پروتئینوری ایزوله^۴ که در چندین ویزیت بالینی بیمار پایدار بماند در بسیاری از آسیب‌های گلومرولی مشاهده می‌شود. پروتئینوری در اغلب بزرگسالان مبتلا به بیماری گلومرولی، غیرانتخابی است و محتوی آلبومین و آمیخته‌ای از پروتئین‌های دیگر سرم است، در حالی که پروتئینوری در کودکان مبتلا به بیماری با تغییرات جزئی^۵، انتخابی و به‌طور عمده شامل آلبومین است.

بعضی از افراد مبتلا به بیماری گلومرولی انتهایی همچون گلومرولونفریت پس‌استرپتوکوکی حاد یا گلومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو، مبتلا به پیوری هستند که با تعداد قابل ملاحظه گلبول‌های سفید در ادرار مشخص می‌شود. یافته اخیر را باید از ادرار آلوده به باکتری افتراق داد.

سندرم‌های بالینی

اشکال مختلف آسیب گلومرولی را می‌توان براساس زمینه‌های بالینی به چند سندرم مشخص تقسیم‌بندی کرد (جدول ۳۳۸-۲). البته این سندرم‌ها همیشه انحصاری نیستند. سندرم نفروتیک حاد با پروتئینوری به میزان $1-2 \text{ g/24hr}$ ، هماچوری همراه با سیلندرهای گلبول قرمز، پیوری، فشارخون بالا، احتباس مایع، و بالا رفتن سطح سرمی کراتینین همراه با کاهش GRF، مشخص می‌شود. اگر التهاب گلومرول به آهستگی ایجاد شود هفته‌ها طول می‌کشد تا کراتینین سرم به تدریج بالا برود اما اگر کراتینین سرم به سرعت، مخصوصاً طی چند روز بالا رود، در این صورت نفریت حاد را گاهی گلومرولونفریت سریعاً پیش‌رونده (RPGN) می‌نامند.^۶

- 1- Benign proteinuria
- 2- Functional or transient proteinuria
- 3- Orthostatic proteinuria
- 4- Isolated (پروتئینوری بدون دیگر علائم کلیوی مثل هماچوری، ادم و ...)
- 5- Minimal change disease
- 6- Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)
- 7- Crescentic
- 8- Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)
- ۹ - ادم ژنرالیزه
- 10- nephrotic-range proteinuria

بررسی ادرار از نظر آلبومینوری / پروتئینوری

جدول ۱-۳۳۸

پروتئین ادرار ۲۴ ^b (mg/24hr) ساعته	پروتئینوری توسط نوار	نسبت آلبومین به کراتینین (mg/g) ^a	آلبومین ۲۴ ^a ساعته (mg/24hr)	
<۱۵۰	-	<۳۰	۸۰	طبیعی
-	-/Trace/1+	۳۰-۳۰۰	۳۰-۳۰۰	میکروآلبومینوری
>۱۵۰	Trace-3+	>۳۰۰	>۳۰۰	پروتئینوری

a. اندازه گیری آلبومین توسط رادیوایمونواسی b. آلبومین ۶۰-۲۰ درصد کل پروتئین دفع شده در ادرار را تشکیل می دهد.

قلب یا بدون حضور آنها، باید حاد یا مزمن بودن گلوMERONفریت بررسی شود. این ارزیابی به بهترین نحو با تهیه یک شرح حال دقیق (شامل آخرین آزمایش ادراری یا سطح کراتینین سرم در خلال بارداری، آزمایش ادرار برای بررسی سلامتی، شواهد دال بر عفونت یا مصرف داروها یا مواد مخدر)، بررسی اندازه کلیه ها توسط سونوگرافی، و احساس بیمار در هنگام مراجعه انجام می شود. بیماری گلوMEROLی مزمن اغلب خود را با کوچک شدن اندازه کلیه نشان می دهد. بیمارانی که به سرعت دچار نارسایی کلیه می شوند، دچار ضعف و خستگی هستند و اغلب علائم ناشی از بالا رفتن اوره خون همراه با تهوع، استفراغ، احتباس مایع، و بی خوابی در آنها دیده می شود. موارد گلوMERONفریت اولیه با سیر آهسته نارسایی کلیه و یا موارد گلوMERONفریت حاد که با افت شدید عملکرد کلیه همراه نباشد ممکن است به میزان چشمگیری بدون علامت بالینی باشند. بعد از جمع آوری این اطلاعات اولیه، آن دسته از بیمارانی که حال عمومی پایدار دارند، شاخص های انعقادی خنثی کافی است، و مایل و قادر به دریافت درمان هستند، به انجام بیوپسی کلیوی تشویق می شوند.

آسیب شناسی کلیه

به کمک بیوپسی می توان به سرعت نوع آسیب گلوMEROLی را مشخص نمود و اغلب یک دوره درمانی را پیشنهاد کرد. نمونه بیوپسی با استفاده از رنگ آمیزی های زیر، توسط میکروسکوپ نوری بررسی می شود: هماتوکسیلین و اتوزین (H&E) برای بررسی سلول ها و ساختار سلولی،

بیماری های عفونی^۱ مهم ترین سندرم هاست. به استثنای آندوکاردیت باکتریال تحت حاد در نیمکره غربی، مالاریا و شپستوزومیاز، احتمالاً شایع ترین علل گلوMEROLونفریت در دنیا هستند و HIV و هپاتیت مزمن B و C با فاصله اندکی از آن دو در رده های بعدی قرار می گیرند. این بیماری های عفونی موجب واکنش های التهابی متعددی در مویرگ های گلوMEROLی می شوند که طیف آنها، از سندرم نفروتیک تا آسیب نفریتیک حاد متفاوت است و آزمایش ادرار آنها ترکیبی از همآچوری و پروتئینوری را نشان می دهد.

این شش گروه عمومی سندرم ها معمولاً به کمک جمع بندی شرح حال، معاینه فیزیکی، آزمایشات بیوشیمیایی خون، سونوگرافی کلیه، و آزمایش تجزیه ادرار در بالین بیمار مشخص می گردد. این مطالعات اولیه به شکل دهی اقدامات تشخیصی بعدی که به طور تیبیک شامل آزمایشاتی بر روی سرم جهت بررسی پروتئین های مختلف (مثل آنتی ژن های HIV و هپاتیت B و C)، آنتی بادی ها (مثل آنتی بادی های ضد غشای پایه، آنتی فسفولیپید، Anti-DNAase، ASO، Anti-DNA، ANCA، کرایوگلوبولین ها، آنتی بادی های ضد HIV، ضد هپاتیت B و C) و یا کاهش اجزاء کمپلمان (C₃ و C₄) است، کمک می کند. شرح حال و معاینه فیزیکی در بالین بیمار نیز در تعیین اینکه گلوMEROLونفریت فقط کلیه را درگیر کرده (گلوMEROLونفریت اولیه) یا جزئی از یک بیماری سیستمیک است، (گلوMEROLونفریت ثانویه) می تواند مفید باشد.

در مواجهه با یک آزمایش ادرار غیرطبیعی و سطح بالای کراتینین سرم، همراه با ادم یا نارسایی احتقانی

الگوهای گلومرولونفریت بالینی			جدول ۲-۳۳۸
سندرم‌های گلومرولی	پروتئینوری	هماچوری	آسیب عروقی
سندرم‌های نفریتیک حاد			
گلومرولونفریت بسااسترپتوکوکوی ^a	+/++	++/+++	-
آندوکاردیت باکتریال تحت حاد ^a	+/++	++	-
نفریت لوپوسی ^a	+/++	++/+++	+
بیماری ضد غشای پایه گلومرولی ^a	++	++/+++	-
نفروپاتی IgA ^a	+/++	+++ ^c	-
واسکولیت رگ‌های کوچک ANCA ^a			
گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر)	+/++	++/+++	++++
پلی آنژیت میکروسکوپی	+/++	++/+++	++++
سندرم جرج - استرلوس	+/++	++/+++	++++
پورپورای هنوخ شونلای ^a	+/++	++/+++	++++
کرایوگلوبولینمی ^a	+/++	++/+++	++++
گلومرولونفریت مامبرانو پرولیفراتیو ^a	++	++/+++	-
گلومرولونفریت مزانتزیو پرولیفراتیو	+	+/++	-
سندرم‌های ریوی - کلیوی			
سندرم گودپاسچر ^a	++	++/+++	-
واسکولیت رگ‌های کوچک ANCA ^a			
گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر)	+/++	++/+++	++++
پلی آنژیت میکروسکوپی	+/++	++/+++	++++
سندرم جرج - استراوس	+/++	++/+++	++++
پورپورای هنوخ شونلای ^a	+/++	++/+++	++++
کرایوگلوبولینمی ^a	+/++	++/+++	++++
سندرم‌های نفروتیک			
بیماری با تغییرات جزئی	++++	-	-
گلومرولواسکلروز کانونی قطعه‌ای	+++ /++++	+	-
گلومرولونفریت مامبرانو	++++	+	-
نفروپاتی دیابتی	+++ /++++	+/+	-
آمیلوئیدوز AL و AA	+++ /++++	+	+/++
بیماری رسوب زنجیره سبک	+++	+	-
بیماری فیبریلاری - ایمونوتاگتوئید	+++ /++++	+	+
بیماری فابری	+	+	-
سندرم‌های غشای پایه			
بیماری ضد غشای پایه ^a	++	++/+++	-
سندرم آلپورت	++	++	-
بیماری غشای پایه نازک	+	++	-
سندرم ناخن - کشکک	+++ /++++	++	-

سندرم‌های عروقی - گلودرولی		
+++	+	+
++	+/++	+/++
+++	++	+/++
+++	+++ ^c	+/++
+++	++	++
+++	++	++
سندرم آنتی فسفولیپید		
واسکولیت رگ‌های کوچک ANCA ^a		
++++	++/+++	+/++
++++	++/+++	+/++
++++	++/+++	+++
++++	++/+++	+/++
++++	++/+++	+/++
+/++	+	+++/++++
سندرم‌های مرتبط با بیماری‌های عفونی		
-	++/+++	+/++
-	++	+/++
-	+/++	+++
-	+/++	+++
-	+	+++
-	+	+++
-	+/++	+++
-	+/++	+++

a- می‌تواند به صورت RPGN بروز کند؛ گاهی به آن گلودرولونفریت هلالی گویند.

b- می‌تواند به صورت بحران هیپرتانسیو بدخیم بروز کند و موجب نکرور فیبرینوئید شدید در شریان کوچک و شریانچه‌ها به همراه آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک شود.

c- می‌تواند با هم‌آچوری آشکار بروز کند

اختصارات: ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibodies; AA: amyloid A; GBM: glomerular basement membrane; AL: amyloid L

آنتی‌بادی‌های IgA و یا IgG «خطی» متصل به غشای پایه گلودرول، آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های به دام افتاده کمپلمان (C₃ و C₄)، و یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد یک آنتی‌ژن مربوطه، به منظور بررسی مستقیم توسط ایمونوفلورسانس آماده‌سازی می‌شوند. بررسی با

اسید - شیف^۱ دوره‌ای (PAS) برای رنگ‌آمیزی اجزای کربوهیدراتی در غشاهای لوله‌ها و کلافه گلودرولی، نقره جونز^۲ - متامین^۳ برای نمایان تر شدن ساختمان غشای پایه، قرمز کنگو^۴ برای رسوبات آمیلوئید، سه رنگ مازون^۵ برای آشکار سازی رسوبات کلاژن و ارزیابی میزان فیبروز بینابینی و گلودرولواسکلروز. این نمونه‌ها همچنین با استفاده از آنتی‌بادی‌های کونژوگه ضد IgG، IgM و IgA برای تشخیص وجود رسوبات ایمنی «ناصاف و نامنظم» یا

- 1- Periodic acid-shiff
- 2- Jones-methenamine silver
- 3- Red Congo
- 4- Masson's trichrome
- 5- Lumpy bumpy

سندرم‌های نفریتیک حاد به‌طور کلاسیک با فشارخون بالا، هماچوری، سیلندرهای گلبول قرمز، پیوری، پروتئینوری خفیف تا متوسط بروز می‌کنند. آسیب وسیع گلومرول‌ها به دلیل التهاب می‌تواند منجر به کاهش GFR، و در نهایت بروز علایم مربوط به اورمی همراه با احتباس آب و نمک شود که به ادم و فشارخون بالا منتهی می‌شود.

گلوہر ولونفریت پسا استریتوگوکی ۱۳

این بیماری سردسته گلومرولونفریت های تکثیری درون موبرگی حاد^{۱۴} است. میزان بروز آن در کشورهای توسعه یافته به شدت کاهش یافته است و به صورت تک گیر رخ می دهد. در کشورهای توسعه نیافته بیماری به صورت همه گیری رخ می دهد و به طور معمول کودکان ۱۴-۲ ساله را مبتلا می کند اما در کشورهای توسعه یافته به طور تبیین در افراد مسن و به ویژه در شرایط همراه با وضعیت های ناتوان کننده رخ می دهد. این بیماری در مردان بیش از زنان شایع است و میزان بروز آن در خانواده ها و افراد هم خانه به ۴۰ درصد می رسد. عفونت های پوستی یا گلو با انواع ویژه M استرپتوکوک ها (سویه های نفریتوزن)، قبل از بیماری گلومرولی روی می دهد، بدین ترتیب که سویه های شماره ۵۷، ۶۰، ۵۵، ۲، ۴۹، ۴۷، استرپتوکوک نوع M متعاقب زردخم و سویه های شماره ۱۲، ۴۹، ۲۵، ۴، ۲، ۱، استرپتوکوک نوع M متعاقب فارنژیت دیده می شوند. گلومرولونفریت پس استرپتوکوکی ناشی از زردخم، ۲ تا ۶ هفته پس از عفونت پوستی ایجاد می شود و در موارد ناشی از فارنژیت ۱ تا ۳ هفته بعد از فارنژیت استرپتوکوکی بروز می کند.

بیوپسی کلیه در گلومرولونفریت پساسترپتوکوکی، نشان‌دهنده افزایش سلول‌های مزانشیم و آندوتلیوم، ارتشاح لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلر به درون گلومرول، رسوبات

میکروسکوپ الکترونی با قدرت تشخیص بالا، می تواند محل اصلی رسوبات ایمنی و وضعیت غشای پایه را مشخص کند.

هر بخشی از نمونه بیوپسی را باید جداگانه بررسی کرد. گلومرول‌ها یکی یکی (حداقل ۱۰ تا و به‌طور ایده‌آل ۲۰ تا)، در بررسی توسط میکروسکوپ نوری، گلومرول‌ها یکی یکی از نظر ضایعات پراکنده بررسی می‌شوند؛ درگیری کمتر از ۵۰ درصد درگیری کانونی^۱، و بیش از ۵۰ درصد درگیری منتشر^۲ نام دارد. آسیب موجود در هر کلافه گلومرولی، می‌تواند قسمتی از کلافه را درگیر کند که به آن قطعه‌ای^۳ می‌گویند و یا قسمت اعظم گلومرول را گرفتار سازد که به آن سرتاسری^۴ گویند. گلومرول‌هایی که خصوصیات تکثیری^۵ دارند، میزان سلول‌هایشان افزایش یافته است. اگر سلول‌های موجود در داخل کلافه گلومرولی تکثیر شوند به آن تکثیر درون مویرگی^۶ می‌گویند و چنانچه تکثیر سلولی به درون فضای بومن گسترش یابد به آن تکثیر فرامویرگی^۷ گویند. به‌هم چسبیدگی^۸ زمانی تشکیل می‌شود که سلول‌های پادار اپیتلیومی در شرایط آسیب‌دیدگی گلومرول به کپسول بومن بچسبند. هلال‌ها^۹ که در بعضی موارد ممکن است گسترش به هم چسبیدگی باشند زمانی شکل می‌گیرند که تجمع فایبری سلولی - فیبرینی، تمام یا قسمتی از فضای بومن را پر کنند؛ و گلومرول‌های اسکلوپتیک نشان‌دهنده تجمع عاری از سلول و بی‌شکل ماده پروتئینی در سرتاسر کلافه گلومرولی همراه با از بین رفتن مویرگ‌های دارای عملکرد و مزانژيوم طبیعی هستند. از آنجا که گلومرولواسکلروز مرتبط با سن^{۱۰} در بزرگسالان شایع است، درصد اسکلروز زمینه‌ای را می‌توان با استفاده از فرمول ذیل تخمین زد:

درصد اسکروز زمینه‌ای = ۱۰ - سن بیمار

به کمک ایمونوفلورسانس و میکروسکوپ الکترونی به خوبی می‌توان به وجود و محل رسوبات ایمنی در نواحی زیر اندوتلیومی، زیر اپیتلیومی، مزانشیمی یا مضاعف‌سازی^{۱۱} یا شکافتن^{۱۲} غشا پی برد. در قسمت‌های دیگر نمونه بیوپسی، بستر عروقی دور گلومرول‌ها و لوله‌ها ممکن است نشان‌دهنده آنژیوپاتی، واسکولیت، وجود فیبریل‌ها، یا ترمبوس‌ها باشد. لوله‌ها را می‌توان از نظر مجاورت با یکدیگر مورد بررسی قرار داد. جدا شدن لوله‌ها از هم می‌تواند به علت ادم، از بین رفتن لوله‌ها، و یا رسوب کلاژن به دلیل فیبروز بینابینی باشد. فیبروز بینابینی نشانه‌ای شوم از برگشت‌ناپذیری ضایعه و پیشرفت به طرف نارسایی کلیه است.

- 1- Focal
- 2- Diffuse
- 3- Segmental
- 4- global
- 5- Proliferative
- 6- endocapillary
- 7- extracapillary
- 8- Syneciae
- 9- Crescent
- 10- age-related glomerulosclerosis
- 11- reduplication
- 12- splitting
- 13 - Poststreptococcal Glomerulonephritis
- 14- Endocapillary Proliferative Glomerulonephritis

گروه تبادل جزوات پزشکی

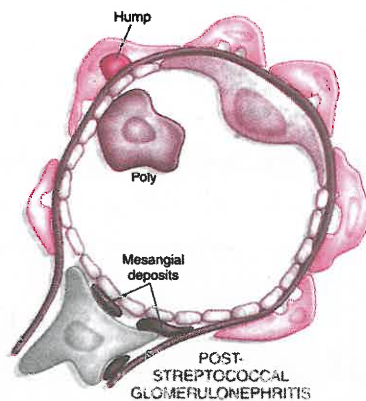
بزرگسالان، پروتئینوری در حد نفروتیک دارند. در هفته اول بروز علائم، سطح CH_{50} و C_3 در ۹۰ درصد بیماران کاهش می‌یابد و سطح C_4 تغییری نمی‌کند. فاکتور روماتوئید مثبت (۳۰-۴۰ درصد)، کرایوگلوبولین‌ها و کمپلکس‌های ایمنی در گردش (۶۰-۷۰ درصد)، و ANCA ضد میلوپراکسیداز (۱۰ درصد) نیز گزارش شده‌اند. کشت استرپتوکوک گهگاهی (۱۰-۷۰ درصد) مثبت است، اما افزایش عیار ASO (۳۰ درصد)، Anti-DNAase (۷۰ درصد)، و یا آنتی‌بادی‌های ضد هیالورونیداز (۴۰ درصد) می‌تواند به تأیید تشخیص کمک کند. روی هم رفته برای تشخیص گلومرولونفریت پساسترپتوکوکی به ندرت، بیوپسی کلیه ضرورت می‌یابد. در برخی موارد وجود بیماری تحت بالینی ۴ تا ۵ برابر بیش از نفریت بالینی گزارش شده است و این موارد اخیر با هم‌چوری میکروسکوپی بدون علامت همراه با کاهش سطح کمپلمان C_3 مشخص می‌شوند.

درمان، حمایتی است و شامل کنترل فشارخون بالا، ادم، و در صورت نیاز دیالیز است. درمان آنتی‌بیوتیکی عفونت استرپتوکوکی در تمام بیماران و افراد هم‌خانه آنها باید انجام شود. تجویز داروهای سرکوبگر ایمنی حتی در موارد وجود هلال‌ها، در درمان این بیماری جایگاهی ندارد. گلومرولونفریت پساسترپتوکوکی راجعه، حتی در صورت وقوع عفونت‌های مکرر استرپتوکوکی، نادر است. مرگ زود هنگام در کودکان به ندرت اتفاق می‌افتد ولی در افراد مسن رخ می‌دهد. در مجموع، پیش‌آگهی این بیماری خوب است و نارسایی پایدار کلیوی بسیار نادر و در کودکان زیر ۱٪ است. هم‌چوری و پروتئینوری در اغلب کودکان، ظرف ۳ تا ۶ هفته از شروع نفریت به‌طور کامل برطرف می‌گردند. اما ۱۰-۳٪ از کودکان ممکن است دچار هم‌چوری میکروسکوپی پایدار، پروتئینوری غیرنفروتیک، یا فشارخون بالا شوند. پیش‌آگهی در بزرگسالان بدتر است و با بروز بالای ازوتمی (تا ۶۰٪)، پروتئینوری طیف نفروتیک، و بیماری کلیوی مرحله نهایی همراه است.

آندوکاردیت باکتریایی تحت حاد

گلومرولونفریت مرتبط با آندوکاردیت^۱، به‌طور تیپیک

Glomerular schematic 1



ایمنی دانه‌دار IgG ، C_3 ، C_4 و C_5 در زیر اندوتلیوم و رسوبات زیر اپیتلیومی (شبیه به «کوهان شتر») است (شکل ۶-۶۲ را ملاحظه کنید). شکل گلومرولی شماتیک یک را ملاحظه کنید. گلومرولونفریت پساسترپتوکوکی یک بیماری با واسطه ایمنی است که آنتی‌ژن‌های شناخته شده استرپتوکوکی، کمپلکس‌های ایمنی در گردش، و فعال شدن کمپلمان در ارتباط با آسیب به واسطه سلولی در بروز آن نقش دارند. طی سال‌های گذشته آنتی‌ژن‌های متعددی در این خصوص پیشنهاد شده‌اند. آنتی‌ژن‌های پیشنهاد شده استرپتوکوک‌های نفریتوزیک که در حال حاضر حائز اهمیت هستند عبارت‌اند از: سیستمین پروتئیناز کاتیونی که تحت عنوان اگزوتوکسین B (SPEB) تب‌زای استرپتوکوکی شناخته می‌شود و از طریق پروتئولیز یک پیش‌ساز زیموژن^۲ (zSPEB) و $NAP1r$ ، که یک گیرنده پلاسمین مرتبط با نفریت است، ساخته می‌شود. این دو آنتی‌ژن تمایل به پوشیمایی به پلاسمین دارند و اتصال آنها به یکدیگر به صورت یک مجموعه به دلیل همین رابطه تسهیل می‌شود و مسیر فرعی کمپلمان را فعال می‌کنند. آنتی‌ژن نفریتوزن SPEB در نمونه بیوپسی داخل «کوهان»‌های زیر اپیتلیومی مشاهده شده است.

تظاهر کلاسیک این بیماری به‌صورت یک وضعیت نفریتیک حاد همراه با هم‌چوری، پیوری، سلندرهای گلبول قرمز، ادم، فشارخون بالا، و نارسایی اولیه‌ای کلیه است که ممکن است به حدی شدید شود که به صورت RPGN بروز کند. علائم سیستمیک همچون سردرد، بی‌حالی، بی‌اشتهایی، و درد پهلوی (به علت تورم کپسول کلیه) در ۵۰ درصد موارد گزارش شده‌اند. ۵ درصد کودکان و ۲۰ درصد

1 - "humps"

2- zymogen

3- endocarditis-associated glomerulonephritis

دچار ضعف ایمنی رخ می‌دهد و ارگان‌سیم غالب استافیلوکوک است. تظاهر بالینی این موارد گوناگون و شامل پروتئینوری، هم‌چوری میکروسکوپی، نارسایی حاد کلیه، و فشارخون بالا می‌باشد. سطح کمپلمان سرم پایین است و سطح RF، CRP، آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای، و کرایوگلوبولین‌ها ممکن است بالا باشد. ضایعات کلیوی شامل گلومرولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو (MPGN)، گلومرولونفریت پرولیفراتیو منتشر و اگزوداتیو (DPGN)، یا گلومرولونفریت مزانژریو پرولیفراتیو هستند که گاهی منجر به RPGN می‌شوند. درمان، مبتنی بر ریشه کن کردن عفونت است و اغلب بیماران، مثل مبتلایان به آندوکاردیت، تحت درمان ریشه کنی عفونت قرار می‌گیرند. پیش‌آگهی نامساعد^۵ است.

نفریت لوپوسی

نفریت لوپوسی یکی از عوارض شایع و جدی "SLE"^۶ است و بیشترین شدت را در بین زنان نوجوان سیاهپوست آمریکایی دارد. ۵۰-۳۰ درصد مبتلایان، در زمان تشخیص بیماری، علایم بالینی بیماری کلیوی را دارند و ۶۰ درصد بزرگسالان و ۸۰ درصد کودکان در مراحلی از دوره بیماری، دچار اختلالات کلیوی می‌شوند. نفریت لوپوسی در اثر رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گردش ایجاد می‌شود. این رسوبات موجب فعال شدن آبشار کمپلمان و آسیب با واسطه کمپلمان، ارتشاح لکوسیت، فعال شدن عوامل پیش‌انقباضی، و آزادسازی سیتوکین‌های مختلف می‌شوند. شکل‌گیری کمپلکس‌های ایمنی درجا (in situ)، متعاقب اتصال گلوبول‌های آنتی‌ژن‌های هسته‌ای بهویژه نلکتوزوم‌های نکروز شده نیز در ایجاد آسیب کلیه نقش دارد. آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدی نیز ممکن است موجب راه‌اندازی میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک در تعداد کمی از بیماران شود.

تظاهرات بالینی، دوره بیماری، و درمان نفریت لوپوسی ارتباط تنگاتنگی با آسیب‌شناسی کلیه دارند. شایع‌ترین

یکی از عوارض آندوکاردیت باکتریایی تحت حاد است، به‌خصوص در بیمارانی که به مدت طولانی درمان نشده باقی مانده‌اند، افرادی که کشت خون آنها منفی است، یا به آندوکاردیت سمت راست مبتلا هستند. گلومرولونفریت در آندوکاردیت باکتریایی حاد نامعمول است زیرا ۱۴-۱۰ روز طول می‌کشد تا آسیب با واسطه کمپلکس ایمنی شکل گیرد که بیمار تا این زمان، اغلب با جراحی اورژانسی معالجه شده است. کلیه‌ها در آندوکاردیت باکتریایی تحت حاد به‌طور آشکار دچار خونریزی زیر کپسولی با ظاهر "Flea-bitten"^۷ هستند و بررسی میکروسکوپی بیوپسی کلیه، نشان‌دهنده تکثیر کانونی در اطراف کانون‌های نکروز همراه با رسوب فراوان IgM، IgG و C3 در نواحی مزانشیمی، زیراندو تلیومی، و زیر اپیتلیومی است. بیمارانی که با تظاهر بالینی RPGN مراجعه می‌کنند دارای ضایعات هلالی‌اند.^۸ انفارکتوس‌های آمبولیک یا آبسه‌های عفونی ممکن است در آنها دیده شود. بیماری‌زایی بستگی به رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گردش، در کلیه همراه با فعال شدن کمپلمان دارد. بیماران مبتلا، با هم‌چوری واضح یا میکروسکوپی، پیوری، و پروتئینوری خفیف یا، با شیوع کمتر به صورت RPGN همراه با از بین رفتن سریع عملکرد کلیوی مراجعه می‌کنند. در این بیماران ممکن است کم‌خونی نورموسیتیک، ESR بالا، کاهش میزان کمپلمان خون، افزایش تیتراکتور روماتوئید^۹، کرایوگلوبولینمی نوع III، کمپلکس‌های ایمنی در گردش و ANCA وجود داشته باشند. سطح سرمی کراتینین به هنگام تشخیص ممکن است بالا باشد، اما با درمان‌های نوین، موارد اندکی به سمت نارسایی مزمن کلیه پیشرفت می‌کنند. درمان اولیه مبتنی بر ریشه کن کردن عفونت طی ۴-۶ هفته توسط آنتی‌بیوتیک است که در صورت اقدام سریع در این مورد، پیش‌آگهی بهبود وضعیت کلیه خوب است. واسکولیت مرتبط با ANCA گاهی همراه با آندوکاردیت باکتریایی تحت حاد رخ می‌دهد یا با آن اشتباه می‌شود، که در این موارد به علت متفاوت بودن درمان باید وجود آن رد شود.

مانند انواع گلومرولونفریت همراه عفونت باکتریال پایدار در خون، گلومرولونفریت بعد از عفونت می‌تواند در بیماران دارای شنت بطنی - دهلیزی و بطنی - صفاقی^{۱۰}؛ مبتلایان به عفونت‌های ریوی، داخل شکمی، لگنی، پوستی، و پروتزهای عروقی عفونی، رخ دهد. در کشورهای توسعه‌یافته بخش قابل توجهی از موارد درگیری در بزرگسالان، به‌ویژه افراد

۱- به معنی کک گزیده. در این حالت پتشی‌های ریز منتشر زیر میکروسکوپ دیده می‌شود که ظاهری شبیه ماکول و پاپول‌های متعدد ناشی از گزش کک دارد - م.

2- Crescents

3 - Rheumatoid factor

4- Ventriculoperitoneal shunt

5- guarded prognosis:

پیش‌آگهی‌ای که یک درجه بهتر از پیش‌آگهی بد می‌باشد.

6- Systemic lupus erythematosus

موضوع نفريت لوپوسی به خاطر ضایعات تکثیرشونده مهم و مهاجم که در بیماری کلیوی دسته ۳-۵ دیده می‌شوند تحت عنوان سندرم‌های نفريتیک حاد معرفی می‌شوند. دسته III بیانگر ضایعات کانونی همراه با تکثیر یا ایجاد بافت جوشگاهی است که اغلب، تنها یک قطعه از گلوبول را گرفتار می‌کند (شکل ۱۲-۶۲e را ملاحظه کنید). ضایعات دسته III متنوع‌ترین دوره بیماری را دارند. فشارخون بالا، ته‌نشست ادراری فعال، و پروتئینوری شایع هستند که در ۲۵-۳۳ درصد بیماران پروتئینوری به حد نفروتیک می‌رسد. افزایش کراتینین سرم در ۲۵ درصد بیماران وجود دارد. بیماران مبتلا به تکثیر خفیف در درصد کمی از گلوبول‌ها به خوبی به استروئید جواب می‌دهند و کمتر از ۵٪ آنها طی مدت ۵ سال، به سمت نارسایی کلیه پیش می‌روند. در بیماران مبتلا به تکثیر شدیدتر که درصد بیشتری از گلوبول‌هایشان گرفتار شده است، پیش‌آگهی بیماری به مراتب بدتر و میزان فروکش بیماری کمتر است. درمان این بیماران با درمان بیماران دسته IV یکی است بسیاری از نفرولوژیست‌ها معتقدند که ضایعات دسته III تظاهر زود هنگام بیماری دسته IV هستند. دیگران معتقدند که بیماری دسته III شدید ضایعه جداگانه‌ای است که نیازمند درمان تهاجمی است. دسته IV بیانگر ضایعات تکثیرشونده سرتاسری (گلوبال) منتشر است که اکثریت قریب به اتفاق گلوبول‌ها را گرفتار می‌کند. بیماران مبتلا به ضایعات دسته IV، به‌طور شایع دارای تیتراهای بالای آنتی‌بادی ضد DNA، کمپلمان پایین سرم، هم‌چوری، سیلندره‌های گلبول قرمز، پروتئینوری، فشارخون بالا، و افت کارکرد کلیه هستند. پروتئینوری در حد نفروتیک نیز در ۵۰٪ این بیماران دیده می‌شود. بیماران دارای ضایعات هلالی در بیوپسی ممکن است خیلی سریع دچار افت پیش‌رونده کارکرد کلیه شوند (شکل ۱۲-۶۲e). این ضایعه مهاجم در صورت عدم درمان، بدترین پیش‌آگهی کلیوی را دارد. با این حال، در صورتی که با اقدامات درمانی، فروکش^۲ - که طبق تعریف به برگشت کارکرد کلیوی به حدود طبیعی و پروتئینوری $\leq 330 \text{mg/dL/day}$ -^۱ -^۲ -^۳ -^۴ -^۵ -^۶ -^۷ -^۸ -^۹ -^{۱۰} -^{۱۱} -^{۱۲} -^{۱۳} -^{۱۴} -^{۱۵} -^{۱۶} -^{۱۷} -^{۱۸} -^{۱۹} -^{۲۰} -^{۲۱} -^{۲۲} -^{۲۳} -^{۲۴} -^{۲۵} -^{۲۶} -^{۲۷} -^{۲۸} -^{۲۹} -^{۳۰} -^{۳۱} -^{۳۲} -^{۳۳} -^{۳۴} -^{۳۵} -^{۳۶} -^{۳۷} -^{۳۸} -^{۳۹} -^{۴۰} -^{۴۱} -^{۴۲} -^{۴۳} -^{۴۴} -^{۴۵} -^{۴۶} -^{۴۷} -^{۴۸} -^{۴۹} -^{۵۰} -^{۵۱} -^{۵۲} -^{۵۳} -^{۵۴} -^{۵۵} -^{۵۶} -^{۵۷} -^{۵۸} -^{۵۹} -^{۶۰} -^{۶۱} -^{۶۲} -^{۶۳} -^{۶۴} -^{۶۵} -^{۶۶} -^{۶۷} -^{۶۸} -^{۶۹} -^{۷۰} -^{۷۱} -^{۷۲} -^{۷۳} -^{۷۴} -^{۷۵} -^{۷۶} -^{۷۷} -^{۷۸} -^{۷۹} -^{۸۰} -^{۸۱} -^{۸۲} -^{۸۳} -^{۸۴} -^{۸۵} -^{۸۶} -^{۸۷} -^{۸۸} -^{۸۹} -^{۹۰} -^{۹۱} -^{۹۲} -^{۹۳} -^{۹۴} -^{۹۵} -^{۹۶} -^{۹۷} -^{۹۸} -^{۹۹} -^{۱۰۰} -^{۱۰۱} -^{۱۰۲} -^{۱۰۳} -^{۱۰۴} -^{۱۰۵} -^{۱۰۶} -^{۱۰۷} -^{۱۰۸} -^{۱۰۹} -^{۱۱۰} -^{۱۱۱} -^{۱۱۲} -^{۱۱۳} -^{۱۱۴} -^{۱۱۵} -^{۱۱۶} -^{۱۱۷} -^{۱۱۸} -^{۱۱۹} -^{۱۲۰} -^{۱۲۱} -^{۱۲۲} -^{۱۲۳} -^{۱۲۴} -^{۱۲۵} -^{۱۲۶} -^{۱۲۷} -^{۱۲۸} -^{۱۲۹} -^{۱۳۰} -^{۱۳۱} -^{۱۳۲} -^{۱۳۳} -^{۱۳۴} -^{۱۳۵} -^{۱۳۶} -^{۱۳۷} -^{۱۳۸} -^{۱۳۹} -^{۱۴۰} -^{۱۴۱} -^{۱۴۲} -^{۱۴۳} -^{۱۴۴} -^{۱۴۵} -^{۱۴۶} -^{۱۴۷} -^{۱۴۸} -^{۱۴۹} -^{۱۵۰} -^{۱۵۱} -^{۱۵۲} -^{۱۵۳} -^{۱۵۴} -^{۱۵۵} -^{۱۵۶} -^{۱۵۷} -^{۱۵۸} -^{۱۵۹} -^{۱۶۰} -^{۱۶۱} -^{۱۶۲} -^{۱۶۳} -^{۱۶۴} -^{۱۶۵} -^{۱۶۶} -^{۱۶۷} -^{۱۶۸} -^{۱۶۹} -^{۱۷۰} -^{۱۷۱} -^{۱۷۲} -^{۱۷۳} -^{۱۷۴} -^{۱۷۵} -^{۱۷۶} -^{۱۷۷} -^{۱۷۸} -^{۱۷۹} -^{۱۸۰} -^{۱۸۱} -^{۱۸۲} -^{۱۸۳} -^{۱۸۴} -^{۱۸۵} -^{۱۸۶} -^{۱۸۷} -^{۱۸۸} -^{۱۸۹} -^{۱۹۰} -^{۱۹۱} -^{۱۹۲} -^{۱۹۳} -^{۱۹۴} -^{۱۹۵} -^{۱۹۶} -^{۱۹۷} -^{۱۹۸} -^{۱۹۹} -^{۲۰۰} -^{۲۰۱} -^{۲۰۲} -^{۲۰۳} -^{۲۰۴} -^{۲۰۵} -^{۲۰۶} -^{۲۰۷} -^{۲۰۸} -^{۲۰۹} -^{۲۱۰} -^{۲۱۱} -^{۲۱۲} -^{۲۱۳} -^{۲۱۴} -^{۲۱۵} -^{۲۱۶} -^{۲۱۷} -^{۲۱۸} -^{۲۱۹} -^{۲۲۰} -^{۲۲۱} -^{۲۲۲} -^{۲۲۳} -^{۲۲۴} -^{۲۲۵} -^{۲۲۶} -^{۲۲۷} -^{۲۲۸} -^{۲۲۹} -^{۲۳۰} -^{۲۳۱} -^{۲۳۲} -^{۲۳۳} -^{۲۳۴} -^{۲۳۵} -^{۲۳۶} -^{۲۳۷} -^{۲۳۸} -^{۲۳۹} -^{۲۴۰} -^{۲۴۱} -^{۲۴۲} -^{۲۴۳} -^{۲۴۴} -^{۲۴۵} -^{۲۴۶} -^{۲۴۷} -^{۲۴۸} -^{۲۴۹} -^{۲۵۰} -^{۲۵۱} -^{۲۵۲} -^{۲۵۳} -^{۲۵۴} -^{۲۵۵} -^{۲۵۶} -^{۲۵۷} -^{۲۵۸} -^{۲۵۹} -^{۲۶۰} -^{۲۶۱} -^{۲۶۲} -^{۲۶۳} -^{۲۶۴} -^{۲۶۵} -^{۲۶۶} -^{۲۶۷} -^{۲۶۸} -^{۲۶۹} -^{۲۷۰} -^{۲۷۱} -^{۲۷۲} -^{۲۷۳} -^{۲۷۴} -^{۲۷۵} -^{۲۷۶} -^{۲۷۷} -^{۲۷۸} -^{۲۷۹} -^{۲۸۰} -^{۲۸۱} -^{۲۸۲} -^{۲۸۳} -^{۲۸۴} -^{۲۸۵} -^{۲۸۶} -^{۲۸۷} -^{۲۸۸} -^{۲۸۹} -^{۲۹۰} -^{۲۹۱} -^{۲۹۲} -^{۲۹۳} -^{۲۹۴} -^{۲۹۵} -^{۲۹۶} -^{۲۹۷} -^{۲۹۸} -^{۲۹۹} -^{۳۰۰} -^{۳۰۱} -^{۳۰۲} -^{۳۰۳} -^{۳۰۴} -^{۳۰۵} -^{۳۰۶} -^{۳۰۷} -^{۳۰۸} -^{۳۰۹} -^{۳۱۰} -^{۳۱۱} -^{۳۱۲} -^{۳۱۳} -^{۳۱۴} -^{۳۱۵} -^{۳۱۶} -^{۳۱۷} -^{۳۱۸} -^{۳۱۹} -^{۳۲۰} -^{۳۲۱} -^{۳۲۲} -^{۳۲۳} -^{۳۲۴} -^{۳۲۵} -^{۳۲۶} -^{۳۲۷} -^{۳۲۸} -^{۳۲۹} -^{۳۳۰} -^{۳۳۱} -^{۳۳۲} -^{۳۳۳} -^{۳۳۴} -^{۳۳۵} -^{۳۳۶} -^{۳۳۷} -^{۳۳۸} -^{۳۳۹} -^{۳۴۰} -^{۳۴۱} -^{۳۴۲} -^{۳۴۳} -^{۳۴۴} -^{۳۴۵} -^{۳۴۶} -^{۳۴۷} -^{۳۴۸} -^{۳۴۹} -^{۳۵۰} -^{۳۵۱} -^{۳۵۲} -^{۳۵۳} -^{۳۵۴} -^{۳۵۵} -^{۳۵۶} -^{۳۵۷} -^{۳۵۸} -^{۳۵۹} -^{۳۶۰} -^{۳۶۱} -^{۳۶۲} -^{۳۶۳} -^{۳۶۴} -^{۳۶۵} -^{۳۶۶} -^{۳۶۷} -^{۳۶۸} -^{۳۶۹} -^{۳۷۰} -^{۳۷۱} -^{۳۷۲} -^{۳۷۳} -^{۳۷۴} -^{۳۷۵} -^{۳۷۶} -^{۳۷۷} -^{۳۷۸} -^{۳۷۹} -^{۳۸۰} -^{۳۸۱} -^{۳۸۲} -^{۳۸۳} -^{۳۸۴} -^{۳۸۵} -^{۳۸۶} -^{۳۸۷} -^{۳۸۸} -^{۳۸۹} -^{۳۹۰} -^{۳۹۱} -^{۳۹۲} -^{۳۹۳} -^{۳۹۴} -^{۳۹۵} -^{۳۹۶} -^{۳۹۷} -^{۳۹۸} -^{۳۹۹} -^{۴۰۰} -^{۴۰۱} -^{۴۰۲} -^{۴۰۳} -^{۴۰۴} -^{۴۰۵} -^{۴۰۶} -^{۴۰۷} -^{۴۰۸} -^{۴۰۹} -^{۴۱۰} -^{۴۱۱} -^{۴۱۲} -^{۴۱۳} -^{۴۱۴} -^{۴۱۵} -^{۴۱۶} -^{۴۱۷} -^{۴۱۸} -^{۴۱۹} -^{۴۲۰} -^{۴۲۱} -^{۴۲۲} -^{۴۲۳} -^{۴۲۴} -^{۴۲۵} -^{۴۲۶} -^{۴۲۷} -^{۴۲۸} -^{۴۲۹} -^{۴۳۰} -^{۴۳۱} -^{۴۳۲} -^{۴۳۳} -^{۴۳۴} -^{۴۳۵} -^{۴۳۶} -^{۴۳۷} -^{۴۳۸} -^{۴۳۹} -^{۴۴۰} -^{۴۴۱} -^{۴۴۲} -^{۴۴۳} -^{۴۴۴} -^{۴۴۵} -^{۴۴۶} -^{۴۴۷} -^{۴۴۸} -^{۴۴۹} -^{۴۵۰} -^{۴۵۱} -^{۴۵۲} -^{۴۵۳} -^{۴۵۴} -^{۴۵۵} -^{۴۵۶} -^{۴۵۷} -^{۴۵۸} -^{۴۵۹} -^{۴۶۰} -^{۴۶۱} -^{۴۶۲} -^{۴۶۳} -^{۴۶۴} -^{۴۶۵} -^{۴۶۶} -^{۴۶۷} -^{۴۶۸} -^{۴۶۹} -^{۴۷۰} -^{۴۷۱} -^{۴۷۲} -^{۴۷۳} -^{۴۷۴} -^{۴۷۵} -^{۴۷۶} -^{۴۷۷} -^{۴۷۸} -^{۴۷۹} -^{۴۸۰} -^{۴۸۱} -^{۴۸۲} -^{۴۸۳} -^{۴۸۴} -^{۴۸۵} -^{۴۸۶} -^{۴۸۷} -^{۴۸۸} -^{۴۸۹} -^{۴۹۰} -^{۴۹۱} -^{۴۹۲} -^{۴۹۳} -^{۴۹۴} -^{۴۹۵} -^{۴۹۶} -^{۴۹۷} -^{۴۹۸} -^{۴۹۹} -^{۵۰۰} -^{۵۰۱} -^{۵۰۲} -^{۵۰۳} -^{۵۰۴} -^{۵۰۵} -^{۵۰۶} -^{۵۰۷} -^{۵۰۸} -^{۵۰۹} -^{۵۱۰} -^{۵۱۱} -^{۵۱۲} -^{۵۱۳} -^{۵۱۴} -^{۵۱۵} -^{۵۱۶} -^{۵۱۷} -^{۵۱۸} -^{۵۱۹} -^{۵۲۰} -^{۵۲۱} -^{۵۲۲} -^{۵۲۳} -^{۵۲۴} -^{۵۲۵} -^{۵۲۶} -^{۵۲۷} -^{۵۲۸} -^{۵۲۹} -^{۵۳۰} -^{۵۳۱} -^{۵۳۲} -^{۵۳۳} -^{۵۳۴} -^{۵۳۵} -^{۵۳۶} -^{۵۳۷} -^{۵۳۸} -^{۵۳۹} -^{۵۴۰} -^{۵۴۱} -^{۵۴۲} -^{۵۴۳} -^{۵۴۴} -^{۵۴۵} -^{۵۴۶} -^{۵۴۷} -^{۵۴۸} -^{۵۴۹} -^{۵۵۰} -^{۵۵۱} -^{۵۵۲} -^{۵۵۳} -^{۵۵۴} -^{۵۵۵} -^{۵۵۶} -^{۵۵۷} -^{۵۵۸} -^{۵۵۹} -^{۵۶۰} -^{۵۶۱} -^{۵۶۲} -^{۵۶۳} -^{۵۶۴} -^{۵۶۵} -^{۵۶۶} -^{۵۶۷} -^{۵۶۸} -^{۵۶۹} -^{۵۷۰} -^{۵۷۱} -^{۵۷۲} -^{۵۷۳} -^{۵۷۴} -^{۵۷۵} -^{۵۷۶} -^{۵۷۷} -^{۵۷۸} -^{۵۷۹} -^{۵۸۰} -^{۵۸۱} -^{۵۸۲} -^{۵۸۳} -^{۵۸۴} -^{۵۸۵} -^{۵۸۶} -^{۵۸۷} -^{۵۸۸} -^{۵۸۹} -^{۵۹۰} -^{۵۹۱} -^{۵۹۲} -^{۵۹۳} -^{۵۹۴} -^{۵۹۵} -^{۵۹۶} -^{۵۹۷} -^{۵۹۸} -^{۵۹۹} -^{۶۰۰} -^{۶۰۱} -^{۶۰۲} -^{۶۰۳} -^{۶۰۴} -^{۶۰۵} -^{۶۰۶} -^{۶۰۷} -^{۶۰۸} -^{۶۰۹} -^{۶۱۰} -^{۶۱۱} -^{۶۱۲} -^{۶۱۳} -^{۶۱۴} -^{۶۱۵} -^{۶۱۶} -^{۶۱۷} -^{۶۱۸} -^{۶۱۹} -^{۶۲۰} -^{۶۲۱} -^{۶۲۲} -^{۶۲۳} -^{۶۲۴} -^{۶۲۵} -^{۶۲۶} -^{۶۲۷} -^{۶۲۸} -^{۶۲۹} -^{۶۳۰} -^{۶۳۱} -^{۶۳۲} -^{۶۳۳} -^{۶۳۴} -^{۶۳۵} -^{۶۳۶} -^{۶۳۷} -^{۶۳۸} -^{۶۳۹} -^{۶۴۰} -^{۶۴۱} -^{۶۴۲} -^{۶۴۳} -^{۶۴۴} -^{۶۴۵} -^{۶۴۶} -^{۶۴۷} -^{۶۴۸} -^{۶۴۹} -^{۶۵۰} -^{۶۵۱} -^{۶۵۲} -^{۶۵۳} -^{۶۵۴} -^{۶۵۵} -^{۶۵۶} -^{۶۵۷} -^{۶۵۸} -^{۶۵۹} -^{۶۶۰} -^{۶۶۱} -^{۶۶۲} -^{۶۶۳} -^{۶۶۴} -^{۶۶۵} -^{۶۶۶} -^{۶۶۷} -^{۶۶۸} -^{۶۶۹} -^{۶۷۰} -^{۶۷۱} -^{۶۷۲} -^{۶۷۳} -^{۶۷۴} -^{۶۷۵} -^{۶۷۶} -^{۶۷۷} -^{۶۷۸} -^{۶۷۹} -^{۶۸۰} -^{۶۸۱} -^{۶۸۲} -^{۶۸۳} -^{۶۸۴} -^{۶۸۵} -^{۶۸۶} -^{۶۸۷} -^{۶۸۸} -^{۶۸۹} -^{۶۹۰} -^{۶۹۱} -^{۶۹۲} -^{۶۹۳} -^{۶۹۴} -^{۶۹۵} -^{۶۹۶} -^{۶۹۷} -^{۶۹۸} -^{۶۹۹} -^{۷۰۰} -^{۷۰۱} -^{۷۰۲} -^{۷۰۳} -^{۷۰۴} -^{۷۰۵} -^{۷۰۶} -^{۷۰۷} -^{۷۰۸} -^{۷۰۹} -^{۷۱۰} -^{۷۱۱} -^{۷۱۲} -^{۷۱۳} -^{۷۱۴} -^{۷۱۵} -^{۷۱۶} -^{۷۱۷} -^{۷۱۸} -^{۷۱۹} -^{۷۲۰} -^{۷۲۱} -^{۷۲۲} -^{۷۲۳} -^{۷۲۴} -^{۷۲۵} -^{۷۲۶} -^{۷۲۷} -^{۷۲۸} -^{۷۲۹} -^{۷۳۰} -^{۷۳۱} -^{۷۳۲} -^{۷۳۳} -^{۷۳۴} -^{۷۳۵} -^{۷۳۶} -^{۷۳۷} -^{۷۳۸} -^{۷۳۹} -^{۷۴۰} -^{۷۴۱} -^{۷۴۲} -^{۷۴۳} -^{۷۴۴} -^{۷۴۵} -^{۷۴۶} -^{۷۴۷} -^{۷۴۸} -^{۷۴۹} -^{۷۵۰} -^{۷۵۱} -^{۷۵۲} -^{۷۵۳} -^{۷۵۴} -^{۷۵۵} -^{۷۵۶} -^{۷۵۷} -^{۷۵۸} -^{۷۵۹} -^{۷۶۰} -^{۷۶۱} -^{۷۶۲} -^{۷۶۳} -^{۷۶۴} -^{۷۶۵} -^{۷۶۶} -^{۷۶۷} -^{۷۶۸} -^{۷۶۹} -^{۷۷۰} -^{۷۷۱} -^{۷۷۲} -^{۷۷۳} -^{۷۷۴} -^{۷۷۵} -^{۷۷۶} -^{۷۷۷} -^{۷۷۸} -^{۷۷۹} -^{۷۸۰} -^{۷۸۱} -^{۷۸۲} -^{۷۸۳} -^{۷۸۴} -^{۷۸۵} -^{۷۸۶} -^{۷۸۷} -^{۷۸۸} -^{۷۸۹} -^{۷۹۰} -^{۷۹۱} -^{۷۹۲} -^{۷۹۳} -^{۷۹۴} -^{۷۹۵} -^{۷۹۶} -^{۷۹۷} -^{۷۹۸} -^{۷۹۹} -^{۸۰۰} -^{۸۰۱} -^{۸۰۲} -^{۸۰۳} -^{۸۰۴} -^{۸۰۵} -^{۸۰۶} -^{۸۰۷} -^{۸۰۸} -^{۸۰۹} -^{۸۱۰} -^{۸۱۱} -^{۸۱۲} -^{۸۱۳} -^{۸۱۴} -^{۸۱۵} -^{۸۱۶} -^{۸۱۷} -^{۸۱۸} -^{۸۱۹} -^{۸۲۰} -^{۸۲۱} -^{۸۲۲} -^{۸۲۳} -^{۸۲۴} -^{۸۲۵} -^{۸۲۶} -^{۸۲۷} -^{۸۲۸} -^{۸۲۹} -^{۸۳۰} -^{۸۳۱} -^{۸۳۲} -^{۸۳۳} -^{۸۳۴} -^{۸۳۵} -^{۸۳۶} -^{۸۳۷} -^{۸۳۸} -^{۸۳۹} -^{۸۴۰} -^{۸۴۱} -^{۸۴۲} -^{۸۴۳} -^{۸۴۴} -^{۸۴۵} -^{۸۴۶} -^{۸۴۷} -^{۸۴۸} -^{۸۴۹} -^{۸۵۰} -^{۸۵۱} -^{۸۵۲} -^{۸۵۳} -^{۸۵۴} -^{۸۵۵} -^{۸۵۶} -^{۸۵۷} -^{۸۵۸} -^{۸۵۹} -^{۸۶۰} -^{۸۶۱} -^{۸۶۲} -^{۸۶۳} -^{۸۶۴} -^{۸۶۵} -^{۸۶۶} -^{۸۶۷} -^{۸۶۸} -^{۸۶۹} -^{۸۷۰} -^{۸۷۱} -^{۸۷۲} -^{۸۷۳} -^{۸۷۴} -^{۸۷۵} -^{۸۷۶} -^{۸۷۷} -^{۸۷۸} -^{۸۷۹} -^{۸۸۰} -^{۸۸۱} -^{۸۸۲} -^{۸۸۳} -^{۸۸۴} -^{۸۸۵} -^{۸۸۶} -^{۸۸۷} -^{۸۸۸} -^{۸۸۹} -^{۸۹۰} -^{۸۹۱} -^{۸۹۲} -^{۸۹۳} -^{۸۹۴} -^{۸۹۵} -^{۸۹۶} -^{۸۹۷} -^{۸۹۸} -^{۸۹۹} -^{۹۰۰} -^{۹۰۱} -^{۹۰۲} -^{۹۰۳} -^{۹۰۴} -^{۹۰۵} -^{۹۰۶} -^{۹۰۷} -^{۹۰۸} -^{۹۰۹} -^{۹۱۰} -^{۹۱۱} -^{۹۱۲</}

هیچگونه اتفاق نظری در مورد استفاده از دوزهای بالای متیل پردنیزولون داخل وریدی در مقابل پردنیزون خوراکی، سیکلوفسفامید داخل وریدی ماهانه در مقابل سیکلوفسفامید خوراکی روزانه، یا داروهای سرکوبگر ایمنی دیگر مثل سیکلوسپورین، تاکرولیموس، ریتوکسیماب، یا بلیوماب^۱ وجود ندارد. نفرولوژیست‌ها معمولاً از تجویز درازمدت سیکلوفسفامید در سنین باروری قبل از اقدام به ذخیره‌سازی نمونه تخمک و یا اسپرم خودداری می‌کنند.

ضایعات دسته V بیانگر رسوبات ایمنی در ناحیه زیراپیتلیومی است که الگوی غشایی (مامبرانو) دارد. ضایعات دسته V دارای یک زیر گروه هستند که با ضایعات تکثیرشونده همراهی دارد و گاهی بیماری مامبرانو و تکثیرشونده مختلط نامیده می‌شود (شکل ۱۱-۶۲c). درمان این دسته از ضایعات شبیه گلوومرولونفریت دسته IV است. ۶۰ درصد این بیماران با سندرم نفروتیک یا مقادیر کمتر پروتئینوری مراجعه می‌کنند. بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی دسته V، همانند مبتلایان به نفروپاتی مامبرانوی ایدئوپاتیک، مستعد ترومبوز ورید کلیوی و سایر عوارض ترومبوتیک هستند. در تعداد اندکی از مبتلایان دسته V، بیماری با فشارخون بالا و اختلال عملکرد کلیوی بروز می‌کند. اطلاعات متناقض در خصوص دوره بالینی، پیش‌آگهی، و درمان مناسب بیماران دسته V، ممکن است نشان‌دهنده ناهمگونی^۲ این گروه از مبتلایان باشد. بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک شدید، سطح بالای کراتینین سرم، و سیر پیشرونده بیماری، احتمالاً از درمان با استروئیدها همراه با سایر عوامل سرکوبگر ایمنی سود می‌برند. درمان با مهارکننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین نیز ممکن است موجب کاهش پروتئینوری شود. آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید که در لوپوس ظاهر می‌یابند می‌توانند باعث ایجاد میکروترومبوزهای گلومرولی شوند و در حداکثر ۲۰٪ بیماران دچار نفریت لوپوسی سیر بیماری را وخیم‌تر کنند. پیش‌آگهی کلیوی حتی با درمان ضد انعقادی هم در این موارد بدتر است.

در هر یک از موارد فوق، ضایعات ذکر شده ممکن است به ضایعات دیگر تغییر حالت دهند و در نتیجه، بیماران اغلب نیاز به بررسی مجدد از جمله تکرار بیوپسی پیدا کنند. در

جدول ۳-۳۳۸ دسته‌بندی نفریت لوپوسی		
دسته I	مزانژال	بافت‌شناسی طبیعی با
	جزیی ^۱	رسوبات مزانژومی
دسته II	تکثیر	برسلول شدن مزانژوم
	مزانژال ^۲	همراه با وسیع شدن مازیکس مزانژوم
دسته III	نفریت کانونی	تکثیر کانونی درون مویرگی ± برون مویرگی همراه با رسوبات ایمنی کانونی در زیر آندوتلیوم و وسعت یافتن خفیف مزانژوم
	نفریت منتشر	تکثیر منتشر درون مویرگی ± برون مویرگی همراه با رسوبات ایمنی منتشر زیراندوتلیومی و تغییرات مزانژوم
دسته IV	نفریت مامبرانو	ضخیم‌شدگی غشاهای پایه همراه با رسوبات ایمنی زیراپیتلیومی منتشر. ممکن است همراه با ضایعات کلاس III یا IV باشد و گاهی نفریت مامبرانو و تکثیرشونده مختلط نامیده می‌شود.
	نفریت	اسکلروز سرناسری تقریباً در تمامی مویرگ‌های گلومرولی

توجه: این دسته‌بندی در سال ۲۰۰۴ توسط انجمن بین‌المللی نفرولوژی و گروه مطالعاتی جامعه آسیب‌شناسی کلیه مورد بازنگری قرار گرفته است.

1 - minimal mesangial 2 - mesangial proliferation

استروئیدها با دوز بالا و سیکلوفسفامید یا مایکوفنولات موفتیل به مدت ۲ تا ۶ ماه و متعاقب آن درمان نگهدارنده با دوزهای کمتر استروئید و مایکوفنولات موفتیل یا آزاتیوپرین، ممکن است به بهترین وجه باعث ایجاد تعادل و توازن بین فروکشی موفقیت‌آمیز و عوارض جانبی ناشی از درمان شود.

ریه بروز می‌کند به مراتب بهتر از جمعیت مسن تری است که گرفتار آسیب کلیوی درازمدت و بدون علامت هستند. بروز بیماری با الیگوری، اغلب با فرجام بسیار بدی همراه است. انجام یک بیوپسی فوری از کلیه در موارد مشکوک به سندرم گودپاسچر، جهت تأیید تشخیص و ارزیابی پیش‌آگهی بیماری از اهمیت فراوانی برخوردار است. بیوپسی‌های کلیوی به‌طور تیبیک نمایانگر نکروز کانونی یا قطعه‌ای هستند که در مراحل بعدی با تخریب شدید مویرگ‌ها به دلیل تکثیر سلولی، موجب تشکیل هلال در فضای بومن می‌شود (شکل ۱۴-۶۲). با پیشرفت این ضایعات، به‌طور همزمان نفريت بینابینی همراه با فیبروز و آتروفی لوله‌ها رخ می‌دهد.

با مشاهده الگوی خطی IgG (و ندرتاً IgA) در بررسی نمونه بیوپسی با رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس، می‌توان به وجود آنتی‌بادی‌های ضد GBM و کمپلمان پی برد. در بررسی سرم جهت کشف آنتی‌بادی‌های ضد GBM، این نکته از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است که فقط از ناحیه $\alpha 3NC_1$ کلاژن نوع IV به عنوان هدف استفاده می‌شود. دلیل این امر این است که آنتی‌بادی‌های غیرنفریتیکی ضد ناحیه $\alpha 1NC_1$ در سندرم‌های پارانتوپلاستیک دیده می‌شوند و در آزمایش‌هایی که در آنها از قطعات کامل غشای پایه به عنوان هدف اتصالی استفاده می‌شود، نمی‌توان آنها را افتراق داد. سرم ۱۵-۱۰ درصد بیماران مبتلا به سندرم گودپاسچر حاوی آنتی‌بادی‌های ANCA ضد میلوپراکسیداز است. این زیرگروه از بیماران به یک شکل همراه با واسکولیت بیماری مبتلا هستند که در صورت درمان، به‌طور شگفت‌انگیزی از پیش‌آگهی خوبی برخوردار است. در موارد زیر پیش‌آگهی در هنگام تظاهر بیماری بد است: تشکیل هلال در بیش از ۵۰٪ نمونه بیوپسی کلیوی همراه با فیبروز پیشرفته، کراتینین سرم بیش از $6-5 \text{ mg/dL}$ ، بروز الیگوری، و نیاز به دیالیز حاد. در اغلب بیماران اخیر، علیرغم تلاش‌های به عمل آمده، پاسخی به پلاسمافرز و استروئیدها مشاهده نشده است. بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه را که با خلط خونی مراجعه می‌کنند باید به خاطر خونریزی ریوی‌شان تحت درمان قرار داد زیرا پاسخ درمانی آنها به پلاسمافرز خیلی خوب است و این امر برای آنها می‌تواند نجات‌بخش باشد.

بیماران لوپوسی مبتلا به ضایعات دسته VI بیشتر از ۹۰٪ گلودرول‌ها اسکرویتیک هستند و بیماری کلیوی مرحله پایانی^۱ همراه با فیبروز بینابینی دیده می‌شود. تقریباً ۲۰٪ بیماران مبتلا به نفريت لوپوسی به بیماری مرحله پایانی می‌رسند و به دیالیز یا پیوند نیاز پیدا می‌کنند. لوپوس سیستمیک، معمولاً بعد از بروز نارسایی کلیه روبه خاموشی می‌گذارد که این امر احتمالاً می‌تواند ناشی از اثرات سرکوبگر ایمنی اورمی باشد در هر حال در بیماران مبتلا به نفريت لوپوسی میزان مرگ‌ومیر در مقایسه با جمعیت عمومی افزایش قابل توجهی دارد. پیوند کلیه در نارسایی کلیه ناشی از لوپوس، که معمولاً قریب به ۶ ماه بعد از بیماری غیرفعال انجام می‌گیرد، با میزان بقای آلوگرافت^۲، معادل بیماری‌رانی که به دلایل دیگر تحت عمل پیوند قرار گرفته‌اند، همراه است.

بیماری ضد غشای پایه گلودرولی

بیماری‌رانی که در آنها اتوانتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های غشای پایه گلودرولی شکل می‌گیرد معمولاً دچار یک نوع گلودرولونفريت می‌شوند که اصطلاحاً به آن بیماری ضد غشای پایه گلودرولی (یا anti-GBM) گفته می‌شود. زمانی که این بیماران با خونریزی از ریه و گلودرولونفريت مراجعه می‌کنند، به آن سندرم گودپاسچر گویند که یک سندرم ریوی - کلیوی است. اپیتوپ‌های هدف برای این بیماری خودایمن در ساختمان چهارم ناحیه $\alpha 3NC_1$ کلاژن نوع IV قرار دارد. بنابراین بیماری ضد غشای پایه را می‌توان یک «آشفته‌گی ساختاری»^۳ خودایمن قلمداد کرد که ساختار چهارم مختل شده هگزامر $\alpha 34NC_1$ را درگیر می‌سازد. سلول‌های T محدود شده به وسیله MHC، آغازگر پاسخ اتوانتی‌بادی هستند زیرا انسان‌ها فاقد تحمل نسبت به اپیتوپ‌های ساخته شده توسط این ساختار چهارم هستند. این اپیتوپ‌ها به‌طور طبیعی در هگزامر کلاژن نوع IV محصور می‌شوند و عواملی همچون عفونت، استعمال دخانیات، اکسیدان‌ها، یا حلال‌ها می‌توانند موجب نمایان شدن آنها شوند. سندرم گودپاسچر در دو گروه سنی ظاهر می‌شود: اواخر دهه دوم زندگی مردان جوان و در دهه ۶۰-۷۰ زندگی زنان و مردان. سیر بیماری در گروه جوان‌تر، معمولاً انفجاری، و همراه با خلط خونی، افت ناگهانی هموگلوبین، تنگی نفس، تب و هماچوری است. خلط خونی به‌طور عمده به سیگاری‌ها محدود می‌شود، و وضعیت افرادی که بیماری آنها با خونریزی

1- End-stage

2- Allograft

3- Conformeropathy

بیماران درمان شده که بیماری آنها از شدت کمتری برخوردار است، به طور تیپیک به خوبی به یک دوره درمانی شامل ۸-۱۰ بار پلاسمافرز همراه با پردنیزون و سیکلوفسفامید خوراکی در دو هفته اول پاسخ می‌دهند. پیوند کلیه امکان‌پذیر است اما خطر عود وجود دارد و تجربه ایجاب می‌کند که این بیماران به مدت ۶ ماه و تا هنگامی که آنتی‌بادی‌های سرم غیر قابل تشخیص گردند، منتظر بمانند.

نفروپاتی IgA

«برگر» (Berger) برای اولین بار نوعی از گلودمولونفریت را توصیف کرد که امروزه به آن نفروپاتی IgA می‌گویند. این بیماری به طور کلاسیک با هم‌چوری حمله‌ای همراه با رسوب IgA در مزانژیوم مشخص می‌شود. نفروپاتی IgA یکی از شایع‌ترین اشکال گلودمولونفریت در سراسر دنیا است. مردان بیش از زنان به این بیماری مبتلا می‌شوند، اوج بروز آن در دهه دوم و سوم زندگی است و درگیری خوشه‌ای خانوادگی به ندرت دیده می‌شود. هنگامی که به شیوع ۳۰ درصدی این بیماری در طول نواحی حاشیه‌ای قاره آسیا و اقیانوس آرام و شیوع ۲۰ درصدی در اروپای جنوبی در مقایسه با شیوع بسیار کمتر آن در شمال اروپا و آمریکای شمالی توجه می‌کنیم، به خوبی به تنوع شیوع جغرافیایی آن پی می‌بریم. در ابتدا فرض بر این بود که تفاوت‌ها در تشخیص، تا اندازه‌ای ناشی از تفاوت‌های منطقه‌ای است. با هماهنگ‌تر شدن مراقبت‌های بالینی در نفرولوژی این تفاوت‌ها در شیوع بیماری احتمالاً بیشتر حاکی از تفاوت‌های حقیقی در میان گروه‌های نژادی و قومی است.

نفروپاتی IgA به طور غالب یک بیماری تک‌گیر است، اما مشخص شده است که بسته به جغرافیا و وجود «اثر مؤسس»^۱ استعداد ابتلا به آن در مواردی نامعمول جزئی ژنتیکی دارد. اشکال فامیلی نفروپاتی IgA در شمال ایتالیا و شرق کنتاکی شایع‌ترند. تا به حال یک ژن منفرد مسؤول شناسایی نشده است. شواهد بالینی و آزمایشگاهی، دال بر وجود شباهت‌های نزدیک بین پورپورای هَنوخ - شوئنلاین و نفروپاتی IgA است. پورپورای هَنوخ شوئنلاین را از نظر بالینی می‌توان با توجه به علائم سیستمیک برجسته، سن ابتلای پایین‌تر (زیر ۲۰ سال)، عفونت قبلی، و شکایت‌های شکمی، از نفروپاتی IgA افتراق داد. رسوبات IgA در مزانژیوم گلودمولولی را نیز می‌توان در بسیاری از بیماری‌های

سیستمیک از جمله بیماری مزمن کبدی، بیماری کرون، آدنوکارسینومای دستگاه گوارش، برونشکتازی مزمن، پنومونی بینابینی ایدیوپاتیک، درماتیت هرپتی فورم^۲، مایکوزفونگوئیدس^۳، جذام، اسپوندیلیت آنکیلوزان، پلی‌کوندریت عودکننده، و سندرم شوگرن نیز دیده می‌شود. رسوب IgA در موارد فوق معمولاً با التهاب گلودمولولی یا اختلال کارکرد قابل توجه بالینی در کلیه همراه نیست و بنابراین نفروپاتی IgA نامیده نمی‌شود.

نفروپاتی IgA نوعی گلودمولونفریت با واسطه کمپلکس ایمنی است که با حضور رسوبات منتشر مزانژیومی IgA، اغلب همراه با پر سلول شدن مزانژیوم مشخص می‌شود (شکل گلودمولولی ۲ را ببینید). IgM، IgG، C₃، یا زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین نیز ممکن است با IgA توزیع مشترکی داشته باشند. رسوبات IgA در مزانژیوم، اغلب از زیرگروه IgA1 و به طور تیپیک به صورت پلیمر هستند که اهمیت آسیب‌زایی آن مشخص نیست. ناهنجاری در تولید IgA توسط پلاسماسل‌ها به‌ویژه IgA ترشحی؛ پاکسازی IgA (به‌طور عمده) در کبد؛ پاکسازی IgA از مزانژیوم و گیرنده‌های IgA؛ و در فاکتور رشد و فرآیندهای با واسطه سیتوکین، توصیف شده‌اند. اما در حال حاضر ناهنجاری‌هایی در O - گلیکوزیلاسیون ناحیه‌لولایی IgA به نظر بهترین توجیه در آسیب‌شناسی نفروپاتی IgA تک‌گیر محسوب می‌شوند. با وجود سطح بالای IgA سرم در ۵۰-۲۰ درصد بیماران، رسوب IgA در بیوپسی پوست در ۵۵-۱۵ درصد موارد، یا بالا بودن سطح IgA ترشحی و کمپلکس‌های IgA - فیبرونکتین، بیوپسی کلیه برای رسیدن به تشخیص قطعی ضروری است. گرچه الگوی ایمونوفلورسانس IgA در بیوپسی کلیه نشان‌دهنده نفروپاتی IgA در یک زمینه بالینی مناسب است، با این حال موارد متفاوتی از ضایعات بافتی همچون DPGN؛ اسکلروز قطعه‌ای^۴ و به ندرت نکروز قطعه‌ای^۵ همراه با تشکیل هلال سلولی که به طور تیپیک مثل RPGN بروز می‌کند، ممکن است در بررسی با میکروسکوپ نوری دیده شود (شکل ۸-۶۲۵).

شایع‌ترین تظاهرات نفروپاتی IgA عبارت‌اند از حمله‌های راجعه هم‌چوری ماکروسکوپی در خلال یا

- 1- founder effects
- 2- Herpetiformis
- 3- Mycosis Fungoid
- 4- Segmental Sclerosis
- 5- Segmental Necrosis with cellular crescent Formation

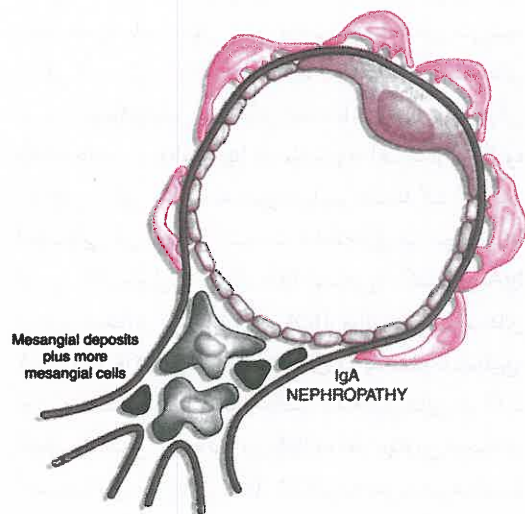
هیچ‌گونه توافقی در خصوص درمان بهینه بیماری وجود ندارد. مطالعات بزرگ بر روی مبتلایان به بیماری‌های گlomerولی متعدد و مطالعات کوچک بر روی مبتلایان به نفروپاتی IgA، از تجویز مهارکننده‌های ACE^۱ در درمان بیماران مبتلا به پروتئینوری و یا کاهش کارکرد کلیوی حمایت می‌کنند. مطالعات کوچک، لوزه‌برداری، استروئید درمانی، و روغن ماهی را در درمان برخی بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA پیشنهاد کرده‌اند. هنگامی که بیماری با تابلوی RPGN بروز کند، به‌طور تبیین بیمار را باید تحت درمان با استروئیدها، عوامل سیتوتوکسیک، و پلاسما فرز قرار داد.

واسکولیت رگ‌های کوچک ناشی از ANCA

گروهی از بیماران، مبتلا به واسکولیت رگ‌های کوچک (شریانچه‌ها، مویرگ‌ها، وریدها، و به‌ندرت شریان‌های کوچک) و گلومرولونفریت، دارای ANCA در سرم خود هستند؛ این آنتی‌بادی‌ها دو نوع هستند: یکی آنتی پروتئیناز-۳ (PR3) و دیگری میلوپراکسیداز (MPO) (فصل ۳۸۵). طبق گزارشات تجربی آنتی‌بادی‌های Lamp-2 نیز به‌طور بالقوه آسیب‌زا هستند. ANCA آنتی‌بادی‌هایی هستند که به کمک سلول‌های T، تولید می‌شوند و با فعال کردن لکوسیت‌ها و مونوسیت‌ها موجب آسیب دیواره رگ‌های کوچک می‌شوند. آسیب آندوتلیومی همچنین موجب جذب تعداد بیشتری لکوسیت و گسترش التهاب می‌شود. گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت، پلی‌آنژیت میکروسکوپی، و سندرم چرچ-استراوس^۲ به این گروه تعلق دارند زیرا در همه این موارد، آنتی‌بادی‌های ANCA مثبت هستند و گلومرولونفریت پاسبی-ایمنی همراه با کمپلکس‌های ایمنی بسیاراندک در رگ‌های کوچک و مویرگ‌های گlomerولی دیده می‌شود. مبتلایان به هر یک از سه بیماری فوق، می‌توانند هرگونه ترکیبی از آنتی‌بادی‌های سرمی گفته شده را داشته باشند، اما آنتی‌بادی‌های ضد PR3 در گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت و آنتی‌بادی‌های ضد MPO در پلی‌آنژیت میکروسکوپی یا سندرم چرچ-استراوس به‌طور شایع‌تری دیده می‌شوند. گرچه هر یک از این

بلافاصله پس از یک عفونت دستگاه تنفسی فوقانی که اغلب همراه با پروتئینوری یا هماچوری میکروسکوپی مداوم بدون علامت است. سندرم نفروتیک ناشایع است. پروتئینوری همچنین ممکن است اولین بار در انتهای سیر بیماری ظاهر شود. به ندرت بیماران با نارسایی حاد کلیه و یک تابلوی بالینی به سرعت پیش‌رونده تظاهر می‌کنند. نفروپاتی IgA برای اغلب بیماران خوش‌خیم است، و بیماری در ۳۰-۵۰٪ بیماران ممکن است به‌طور کامل فروکش کند و در

Glomerular schematic 2



بقیه هماچوری باقی می‌ماند ولی عملکرد کلیوی به خوبی حفظ می‌شود. در اقلیتی از بیماران که بیماری پیش‌رونده دارند، روند این پیشرفت کند است، به‌طوری که نارسایی کلیه تنها در ۳۰-۲۵٪ بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA در عرض ۲۵-۲۰ سال روی می‌دهد. این خطر به‌طور قابل توجهی در میان جمعیت‌ها متغیر است. در مجموع عوامل خطر برای از دست‌رفتن عملکرد کلیوی که تا به حال شناسایی شده‌اند توجیه‌کننده کمتر از ۵۰٪ تفاوت‌ها در نتایج مشاهده شده هستند، و شامل وجود فشارخون بالا یا پروتئینوری، نبود حمله‌های هماچوری ماکروسکوپی، جنسیت مذکر، شروع بیماری در سن بالاتر، و گلومرولواسکلروزیس یا فیبروز بینابینی گسترده در بیوپسی کلیه است. چندین بررسی در جمعیت‌های بزرگ بیماران مشخص کرده است که پروتئینوری پایدار به مدت ۶ ماه یا بیشتر، بیشترین قدرت پیش‌بینی‌کنندگی را برای عواقب بد کلیوی داراست.

1- Angiotension converting enzymes

2- churg-strauss

مراقبت‌های پیگیرانه مداوم دارد. با وجود آنکه عدم درمان با بالا بودن غیرقابل قبول میزان مرگ‌ومیر همراه است، اما بیشترین خطری که این بیماران به‌ویژه افراد سالخورده‌تر را در اولین سال درمان تهدید می‌کند اغلب ناشی از عوارض نامطلوب ثانویه به درمان است تا واسکولیت فعال.

پلی آنژیت میکروسکوپی این بیماران از نظر بالینی تا اندازه‌ای به مبتلایان به گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت شباهت دارند با این تفاوت که در آنها به ندرت بیماری ریوی قابل توجه یا سینوزیت مخرب دیده می‌شود. افتراق براساس بیوپسی است بدین صورت که واسکولیت در پلی آنژیت میکروسکوپی بدون گرانولوم است. در بعضی از بیماران نیز آسیب محدود به مویرگ‌ها و وریدچه‌ها (ونول‌ها) است.

سندرم چرچ استراوس هنگامی که واسکولیت رگ‌های کوچک همراه با ائوزینوفیلی محیطی، پورپورای جلدی، مونونوریت، آسم، و رینیت آلرژیک باشد، تشخیص سندرم چرچ - استراوس مطرح می‌شود. هیپرگاماگلوبولینمی، افزایش سطح سرمی IgE، و یا وجود فاکتور روماتوئید^۴ گاهی اوقات همراه با حالات آلرژیک است. التهاب ریه شامل سرفه گهگاهی و ارتشاح‌های ریوی، غالباً سال‌ها قبل از بروز علائم سیستمیک بیماری بروز می‌کند، بندرت ممکن است تظاهرات ریوی غایب باشند.^۱ بیماران ممکن است افزویون اگزوداتیو ریوی مرتبط با ائوزینوفیل‌ها مبتلا باشند. واسکولیت رگ‌های کوچک و گلومرولونفریت نکروزان قطعه‌ای کانونی را می‌توان در بیوپسی کلیه مشاهده کرد، البته معمولاً ائوزینوفیل یا گرانولوما دیده نمی‌شود. علت سندرم چرچ استراوس پدیده خودایمنی است اما عوامل ایجادکننده آن ناشناخته‌اند.

گلومرولونفریت تکثیرشونده ماه‌برانو^۵
MPGN گاهی اوقات گلومرولونفریت مزانژیمی مویرگی^۶ یا گلومرولونفریت لوسی^۷ نامیده می‌شود. این نوع

بیماری‌ها خصوصیات بالینی منحصراً به فردی دارند، اما براساس بسیاری از خصوصیات بالینی آنها نمی‌توان شعله‌ور شدن یا پیشرفت بیماری را پیش‌بینی کرد و به‌طور کلی همگی آنها به عنوان یک گروه از بیماری‌ها به یک شکل درمان می‌شوند. از آنجا که میزان مرگ و میر بدون درمان بالاست، در حقیقت همه بیماران درمان اورژانس دریافت می‌کنند. درمان القائی^۱ معمولاً شامل ترکیبات مختلفی از پلاسما فرز، متیل پردنیزولون، و سیکلوفسفامید است. «پالس» ماهانه سیکلوفسفامید وریدی در القای فروکش واسکولیت ناشی از ANCA به اندازه سیکلوفسفامید خوراکی روزانه مؤثر است اما ممکن است با افزایش میزان موارد شعله‌وری همراه باشد. استروئیدها به سرعت بعد از فروکش کردن التهاب حاد، به تدریج قطع می‌شوند و بیماران برای به حداقل رساندن خطر شعله‌ور شدن حداکثر، تا یک سال باید دوز نگهدارنده سیکلوفسفامید یا آزاتیوپرین دریافت کنند.

گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت مبتلایان به این بیماری به‌طور تیپیک با تب، ترشح چرکی از بینی، زخم‌های بینی، درد سینوس‌ها، پلی‌آرترازی / آرتريت، سرفه، خلط خونی، تنگی نفس، هم‌چوری میکروسکوپی، و پروتئینوری به میزان $0.5-1g/24hr$ ، مراجعه می‌کنند؛ گاهی اوقات نیز ممکن است پورپورای جلدی و مونونوریت مولتیپلکس^۲ به وجود آید. در صورتی که تظاهر بیماری همراه با گرفتاری کلیوی نباشد به آن گرانولوماتوز محدود همراه با پلی آنژیت گویند، گرچه بعضی از این بیماران در مراحل بعدی، نشانه‌های آسیب کلیوی را بروز می‌دهند. رادیوگرافی قفسه سینه اغلب نشانگر ندول‌ها و ارتشاح‌های مداوم، و گاهی اوقات همراه با حفره است. بیوپسی بافت گرفتار، نشان‌دهنده واسکولیت رگ‌های کوچک و گرانولومای غیرکازئیفیه (غیرپنیری) بافت مجاور است. بیوپسی کلیه در مرحله فعال بیماری، نشان‌دهنده گلومرولونفریت نکروزان قطعه‌ای^۳ بدون رسوبات ایمنی است (شکل ۱۳-۶۲e). این بیماری در افرادی که با غبار سیلیس مواجهه داشته‌اند و افراد مبتلا به کمبود آلفایک آنتی‌تریپسین، که یک نوع مهارکننده PR3 محسوب می‌شود، شایع‌تر است. شعله‌ور شدن مجدد بیماری پس از فروکش آن امری شایع است و از آنجا که وقوع آن در مبتلایان به گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت شایع‌تر از سایر واسکولیت‌های ناشی از ANCA است، نیاز به

1- Induction therapy 2- Mononeuritis multiplex

3- Segmental Necrotizing glomerulonephritis

4- RF

5- (MPGN) Membrano proliferative glomerulonephritis

6- Mesangiocapillary Glomerulonephritis

7- Lobar Glomerulonephritis

جدول ۴-۳۳۸ گلومرولونفریت ممبرانو تکثیر شونده

نوع I بیماری (شایع ترین نوع)

ایدیوپاتیک

آندوکاردیت باکتریال تحت حاد

لوپوس اریتماتوی سیستمیک

هپاتیت C یا بدون کرایوگلوبولینمی

کرایوگلوبولینمی مختلط

هپاتیت B

سرطان: ریه، پستان و تخمدان (زرمنال)

نوع II بیماری (بیماری رسوب متراکم)

ایدیوپاتیک

همراه با فاکتور نفریتیک C₃

لیودیستروپی نسبی

نوع III بیماری

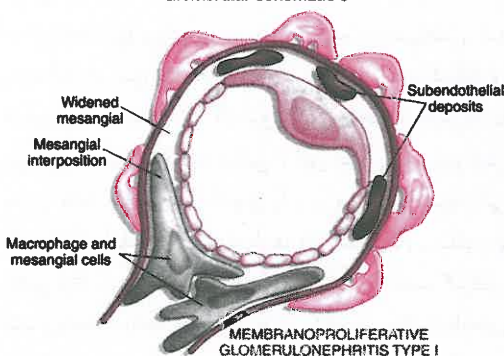
ایدیوپاتیک

کمبود گیرنده کمپلمان

جداری ایجاد می‌کند که گاهی به آن «ریل قطار»^۱ گویند (شکل ۹-۶۲e شمای گلومرولی ۳ را ببینید). رسوبات زیراندوتلیومی همراه با کاهش سطح کمپلمان C₃ به صورت تیپیک دیده می‌شود، گرچه سطح کمپلمان C₃ در ۵۰٪ بیماران طبیعی است و گاهی اوقات رسوب در مزانژیوم دیده می‌شود. کاهش سطح سرمی C₃ و ضخیم شدن متراکم GBM شامل نوارهایی متشکل از رسوبات متراکم و C₃، مشخصه MPGN نوع II است که گاهی اوقات به آن بیماری رسوب متراکم^۲ گفته می‌شود (شکل ۱۰-۶۲e). به طور کلاسیک، کلافه گلومرولی دارای ظاهری لوبولی است، رسوبات درون مزانژیوم نادر هستند و رسوبات زیر اندوتلیومی در کل دیده نمی‌شوند. تکثیر در MPGN نوع III کمتر از نوع دیگر و اغلب کانونی است، نفوذ مزانژیوم نادر است و رسوب زیراپیتلیومی ممکن است در امتداد قطعات پهن شده GBM که لایه لایه و از هم گسیخته به نظر می‌رسند، روی دهد.

MPGN نوع I ثانویه به رسوب کمپلکس های ایمنی در گردش و یا شکل گیری آنها به صورت درجا در گلومرول هاست. MPGN نوع II و III ممکن است مرتبط با «فاکتورهای

Glomerular schematic 3



نفریتیک» باشند. این فاکتورها در واقع اتوانتی‌بادی‌هایی هستند که موجب پایداری «مبدل C₃»^۳ شده، به آن اجازه می‌دهند تا C₃ سرم را فعال کند. MPGN می‌تواند ناشی از اختلالات ژنتیکی یا اکتسابی مسیر فرعی کمپلمان باشد.

گلومرولونفریت یک بیماری با واسطه ایمنی است که با ضخیم‌شدگی GBM همراه با تغییرات تکثیرشونده مزانژیوم^۴ مشخص می‌شود. سطح سرمی کمپلمان در ۷۰٪ بیماران پایین است. MPGN در سیاهپوستان آمریکا نادر است و بیماری ایدیوپاتیک معمولاً در دوران کودکی یا جوانی بروز می‌کند. MPGN از نظر آسیب‌شناسی به سه بیماری نوع I، دو و سه تقسیم می‌شود. MPGN نوع I عموماً با عفونت‌های هپاتیت C پایدار، بیماری‌های خودایمن همچون لوپوس یا کرایوگلوبولینمی، یا بیماری‌های نئوپلاستیک همراه است (جدول ۴-۳۳۸). MPGN نوع II و III معمولاً ایدیوپاتیک هستند به جز در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور H کمپلمان، در حضور فاکتور نفریتیک C₃ و/یا در لیودیستروپی نسبی که موجب بیماری نوع II می‌شود، یا کمبود گیرنده کمپلمان در نوع III بیماری. طبق نظریه جدید MPGN به بیماری با واسطه ایمونوگلوبولین (ناشی از مسیر کلاسیک کمپلمان) و بیماری بدون واسطه ایمونوگلوبولین (ناشی از مسیر فرعی کمپلمان) دسته‌بندی می‌شود.

MPGN نوع I که بین سه نوع فوق بیشترین حالت تکثیری را داراست، با تکثیر مزانژیال همراه با قطعه‌بندی لوبی در بیوپسی کلیوی و نفوذ مزانژیوم در بین غشای پایه مویرگی و سلول‌های آندوتلیال همراه است و یک حالت دو

1- Mesangioproliferative

2 - Tram-tracking

3 - C₃ convertase

4- dense deposit disease

کنار گذاشتن این موارد ثانوی، بیماری گلومرولونفریت مزانژیوم تکثیرشونده اولیه در کمتر از ۱۵٪ بیوپسی‌های کلیه قابل تشخیص است. سیر بالینی به عنوان یک ضایعه کلیوی با واسطه ایمنی همراه با رسوبات C1q، IgM، و C₃، متنوع است. بیماران دچار همآچوری ایزوله^۲ ممکن است سیر بیماری‌شان بسیار خوش‌خیم باشد و آنهایی که پروتئینوری شدید دارند گاهی اوقات به سمت نارسایی کلیوی سوق داده می‌شوند. توافق چندانی در مورد نحوه درمان بیماری وجود ندارد، اما بعضی گزارشات بالینی حاکی از سودمند بودن درمان با مهارکننده‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین، استروئید، و حتی عوامل سیتوتوکسیک هستند.

سندرم نفروتیک

سندرم نفروتیک به‌طور کلاسیک با پروتئینوری شدید، همآچوری خفیف، هیپوآلبومینمی، هیپرکلسترولمی، ادم، و فشارخون بالا بروز می‌کند. در صورت عدم تشخیص یا درمان بعضی از این سندرم‌ها، به صورت پیشرونده‌ای به اندازه‌ای به گلومرول‌ها آسیب می‌رسانند که منجر به افت GFR و در نهایت بروز نارسایی کلیوی می‌شوند. مطالعات متعددی مطرح کرده‌اند که هرچه میزان پروتئین دفع شده در ادرار بیست و چهار ساعته بالاتر باشد، سرعت افت GFR بیشتر است.

درمان علل مختلف سندرم نفروتیک در هر بخش به‌طور جداگانه ذکر شده است. در کل، تمامی بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی ناشی از سندرم نفروتیک، با توجه به اینکه در معرض خطر بیماری قلبی عروقی هستند، باید تحت درمان با داروهای کاهنده چربی خون قرار گیرند. همچنین ادم ناشی از احتباس آب و نمک را می‌توان با استفاده سنجیده از دیورتیک‌ها تا اندازه‌ای که موجب کاهش حجم داخل عروقی نشود، کنترل کرد. عوارض وریدی ناشی از وضعیت افزایش انعقادپذیری^۴ مرتبط با سندرم نفروتیک را می‌توان با داروهای ضد انعقادی درمان کرد. از دست رفتن پروتئین‌های اتصالی مختلف سرم مثل گلوبولین متصل‌شونده به تیروئید^۵ موجب تغییراتی در آزمون‌های عملکردی می‌شوند. در

تظاهرات MPGN عبارت‌اند از با پروتئینوری، همآچوری، پیوری (۳۰٪)؛ علائم سیستمیک خستگی و ضعف که در کودکان مبتلا به نوع I بیماری بیشترین شیوع را دارند؛ و یا تابلوی بالینی نفروتیک حاد همراه با RPGN و وخیم شدن سریع کارکرد کلیه در حداکثر ۲۵ درصد بیماران. سطح سرمی C₃ معمولاً پایین است. ۵۰٪ مبتلایان به MPGN طی ۱۰ سال بعد از تشخیص دچار بیماری مرحله پایانی کلیه می‌شوند و ۹۰٪ آنها بعد از ۲۰ سال به نارسایی کلیه گرفتار می‌شوند. سندرم نفروتیک، فشارخون بالا، و نارسایی کلیه همگی حکایت از فرجام ناگوار برای بیمار دارند. در صورت وجود پروتئینوری، درمان با مهارکننده‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین عاقلانه است. شواهدی قوی دال بر سودمند بودن درمان با دی‌پیریدامول، کومادین (وارفارین)، یا سیکلوفسفامید وجود ندارد. شواهدی در دست است که از اثربخش بودن درمان MPGN اولیه با استروئیدها و تعویض پلاسما و سایر داروهای سرکوبگر ایمنی به‌ویژه در کودکان حمایت می‌کند. طبق تئوری در صورت وجود نقص در مسیر کمپلمان درمان با اکولیزوماب سودمند است ولی این موضوع اثبات نشده است. در MPGN ثانویه، درمان عفونت‌های همراه، بیماری خود ایمن، و یا نئوپلاسم مفید است. به‌خصوص اینترفرون پگیلاته و ریباویرین در کاهش بار ویروسی مؤثرند. اگرچه همه بیماری‌های اولیه کلیوی در دریافت‌کنندگان پیوند آلوگرافت به مرور زمان ممکن است عود کنند، اما بیماران مبتلا به MPGN به‌طور مشخص در معرض خطر عود آسیب‌شناختی و بالینی قابل توجه بیماری همراه با از دست‌رفتن عملکرد پیوند هستند.

گلومرولونفریت مزانژیوم تکثیرشونده^۱

گلومرولونفریت مزانژیوم تکثیرشونده با پهن‌شدگی مزانژیوم مشخص می‌شود که گاهی اوقات با افزایش سلول‌های مزانژیال، دیواره مویرگی نازک و تک‌جداره^۲، و رسوبات ایمنی در مزانژیوم همراه است. این بیماری از نظر بالینی، می‌تواند با درجات مختلف پروتئینوری و به صورت شایعی، با همآچوری بروز کند. بیماری مزانژیوم تکثیرشونده ممکن است در نفروپاتی IgA، مالاریا ناشی از پلاسماسودوم فالسیپاروم، گلومرولونفریت متعاقب عفونت در حال بهبودی، و نفریت دسته II ناشی از لوپوس دیده شود که همگی اینها می‌توانند ظاهر بافت‌شناختی مشابهی داشته باشند. بعد از

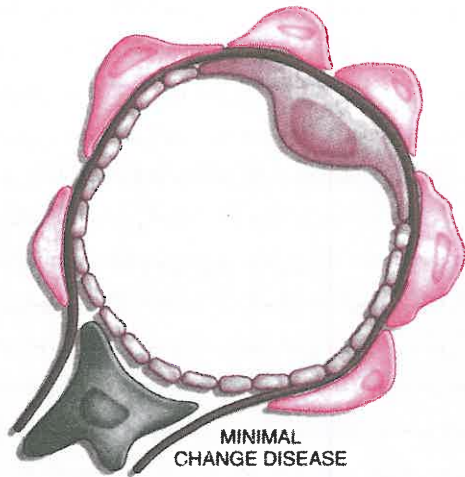
1 - Mesangioproliferative Glomerulonephritis

2 - Single-Contoured

۳- منظور همآچوری بدون دیگر علائم کلیوی مثل پروتئینوری و... است.

4- Hypercoagulable state

5 - Thyroid-binding globulin



۳۰ درصد در بزرگسالان) و کاهش کارکرد کلیه (کمتر از ۵ درصد در کودکان و ۳۰٪ در بزرگسالان). بروز نارسایی حاد کلیوی در بزرگسالان اغلب در بین بیماران مبتلا به پایین بودن آلبومین سرم و ادم درون کلیوی (نفروسارکا)^۲ شایع تر است و به درمان با آلبومین وریدی و دیورتیک‌ها پاسخ می‌دهد. این تظاهر را باید از نارسایی حاد کلیه به دلیل کاهش حجم افتراق داد. مواردی از وقوع نکرز حاد لوله‌ای و التهاب بین بافتی نیز گزارش شده‌اند. در کودکان، ادرار غیرطبیعی عمدتاً حاوی آلبومین و مقادیر ناچیز پروتئین‌های با وزن مولکولی بالاتر است که گاهی به آن پروتئینوری انتخابی^۳ می‌گویند. اگرچه تا ۳۰٪ کودکان خود به خود وارد دوره فروکش می‌شوند، با این حال، امروزه تمامی کودکان مبتلا تحت درمان با استروئیدها قرار می‌گیرند و در این شرایط، تنها در آنهایی که به درمان جواب ندادند، بیوپسی انجام می‌شود. پاسخ‌دهندگان اولیه، بیمارانی هستند که بعد از یک دوره منفرد درمان با پردنیزون، فروکش کامل ($< 0.2 \text{ mg}/24\text{hr}$ پروتئینوری) می‌یابند. البته مبتلایان وابسته به استروئید با قطع تدریجی دوز مصرفی استروئید دچار شعله‌ور شدن بیماری می‌شوند. بیمارانی با موارد شعله‌وری مکرر کسانی هستند که طی ۶ ماه متعاقب قطع تدریجی دوز استروئید، دچار دو یا چند بار شعله‌وری می‌گردند، و بیماران مقاوم به استروئید، کسانی هستند که پاسخی به درمان با استروئید در آنها دیده نمی‌شود.

نهایت، فرض بر این است که پروتئینوری به خودی خود نفرو توکسیک است و درمان پروتئینوری با استفاده از مهارکننده‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین می‌تواند موجب کاهش دفع پروتئین در ادرار شود.

بیماری با تغییر ناچیز^۱

MCD، که گاهی به آن ضایعه نیل هم می‌گویند، عامل ۷۰-۹۰ درصد موارد ابتلا به سندرم نفروتیک در کودکان است ولی در بزرگسالان تنها ۱۵-۱۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. MCD معمولاً به صورت یک بیماری کلیوی اولیه بروز می‌کند اما در عین حال آن را می‌توان همراه با موارد متعدد دیگر مثل بیماری هوچکین، آلرژی‌ها، و یا استفاده از عوامل ضد التهابی غیراستروئیدی مشاهده کرد. نفریت بینابینی قابل توجه اغلب در موارد مرتبط با مصرف NSAIDها دیده می‌شود. MCD در بررسی بیوپسی کلیه با میکروسکوپ نوری، ضایعه گlomerولی مشخصی ندارد، نتیجه بررسی بیوپسی با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس از نظر رسوبات منفی است یا گاهی اوقات مقادیر کم IgM در مزانزیوم دیده می‌شود (شکل ۱-۶۲۵) (شمای گlomerولی ۴ را ببینید). اما با میکروسکوپ الکترونی همواره محو شدن زوائد پایی پشتیبان سلول‌های پادار اپیتلیالی همراه با ضعیف شدن غشاهای منفذدار دیده می‌شود. پاتوفیزیولوژی این ضایعه شناخته نشده است. اغلب معتقدند نوعی سیتوکین در گردش خون وجود دارد که احتمالاً با پاسخ سلول T که موجب تغییر بار الکتریکی مویرگی و یکپارچگی سلول پادار می‌شود، مرتبط است. شواهد دال بر آسیب ایمونولوژیک ناشی از سیتوکین مفصل هستند و با توجه به آلرژی‌های مقدم بر بیماری، تغییرات ایمنی با واسطه سلولی در خلال عفونت‌های ویروسی، و میزان بالای فروکش بیماری با استروئیدها، این مکانیسم مطرح و پیشنهاد شده است.

MCD از نظر بالینی با شروع ناگهانی ادم و سندرم نفروتیک همراه با ته‌نشست ادراری عاری از سلول بروز می‌کند. میزان متوسط دفع ادراری پروتئین در ۲۴ ساعت ده گرم است که با هیپوآلبومینمی شدید همراه است. مشخصات بالینی که از شیوع کمتری برخوردارند عبارت‌اند از فشارخون بالا (۳۰ درصد در کودکان و ۵۰٪ در بزرگسالان)، هم‌چوری میکروسکوپی (۲۰ درصد در کودکان و ۳۳ درصد در بزرگسالان)، اتوپیی یا علایم آلرژیک (۴۰ درصد در کودکان و

1 - (MCD یا) Minimal Change Disease

2- Nephrosarca

3- Selective Proteinuria

شامل می‌شود. مکانیسم آسیب‌زایی FSGS احتمالاً چند عاملی است. مکانیسم‌های احتمالی شامل یک عامل نفوذپذیری در گردش با واسطه سلول T، افزایش سطح گیرنده اوروکیناز محلول، تکثیر سلولی و تولید ماتریکس با واسطه $TGF-\beta$ ، و ناهنجاری‌های سلول‌های پادار همراه با جهش‌های ژنتیکی است. ریسک پلی‌مورفیسم در جایگاه *APOL1* که بیان آپولیوپروتئین L1 را در سلول‌های پادار رمزگذاری می‌کند می‌تواند توجه‌کننده‌افزایش بار FSGS در میان سیاه‌پوستان آمریکایی مبتلا به بیماری مرتبط با HIV یا فاقد آن باشد.

تغییرات آسیب‌شناختی FSGS بیشتر در گلودرول‌های واقع در محل اتصال کورتیکومدولاری (شکل ۲-۶۲e) خودنمایی می‌کند، به‌طوری‌که اگر نمونه بیوپسی کلیه از بافت سطحی تهیه شود، ضایعات ممکن است از نظر پنهان بمانند و این امر منجر به تشخیص اشتباهی MCD شود. علاوه بر حوشگاه‌سازی کانونی و قطعه‌ای، اشکال دیگر از جمله ضایعات سلولی همراه با پر سلولی درون مویرگی و پروتئینوری شدید، گلودرولوپاتی فروخواننده^۶ (شکل ۳-۶۲e)، همراه با فروخوانیدگی قطعه‌ای یا سرتاسری گلودرولی و افت سریع عملکرد کلیوی، ضایعهٔ ساقهٔ نافی^۷ (شکل ۴-۶۲e)؛ و یا ضایعهٔ رأس گلودرولی^۸ (شکل ۵-۶۲e) که به نظر می‌رسد پیش‌آگهی بهتری داشته باشد، توصیف شده‌اند (شمای گلودرولی ۵ را ببینید).

FSGS ممکن است با هر مقدار پروتئینوری، هم‌اچوری، فشارخون بالا، و یا نارسایی کلیوی بروز کند. پروتئینوری در حد نفروتیک، نژاد سیاه‌پوست آمریکایی و نارسایی کلیوی، با پیامدهای بدی همراه هستند و ۵۰٪ بیماران در عرض ۶-۸ سال به نارسایی کلیه مبتلا می‌شوند. فروکش خود به خود در FSGS به ندرت دیده می‌شود، اما بهبود پروتئینوری با درمان به‌طور چشمگیری، پیش‌آگهی را بهبود می‌بخشد. درمان بیماران مبتلا به FSGS اولیه باید شامل مهارکننده‌های سیستم رنین آنژیوتانسین باشد. بر اساس نتایج به‌دست آمده از مطالعات گذشته‌نگر، بیماران دچار پروتئینوری در حد

بزرگسالان تا ۴ ماه بعد از درمان مقاوم به استروئید در نظر گرفته نمی‌شوند. ۹۵-۹۰٪ کودکان بعد از ۸ هفته استروئید درمانی فروکش کامل پیدا می‌کنند و در ۸۵-۸۰٪ بزرگسالان بعد از یک دوره درمان طولانی‌تر ۲۴-۲۰ هفته‌ای فروکشی کامل حاصل می‌شود. بیماران مقاوم به استروئید ممکن است در هنگام تکرار بیوپسی مبتلا به FSGS باشند. بعضی معتقد به این فرضیه‌اند که اگر اولین بیوپسی کلیه حاوی نمونه گلودرول‌های عمقی تر قشری-مدولایی نباشد، ممکن است امکان تشخیص صحیح FSGS از دست برود.

در ۷۵-۷۰٪ کودکان بعد از اولین دوره فروکش، بیماری دوباره شعله‌ور می‌شود و شعله‌ور شدن زودهنگام بیماری حاکی از شعله‌ور شدن‌های متعدد بعدی و سطح بالای پروتئینوری پایه^۱ است. خطر شعله‌وری به دنبال قطع تدریجی پرسرعت^۲ استروئیدها در همه گروه‌ها بیشتر است. موارد شعله‌وری در بزرگسالان کمتر است اما در صورت بروز، مقاومت بیشتری به درمان‌های بعدی از خود نشان می‌دهد. پردنیزون خط اول درمان است و به صورت روزانه یا یک روز در میان تجویز می‌شود. سایر داروهای سرکوبگر ایمنی از قبیل سیکلوفسفامید، کلرامبوسیل، و میکوفنولات موافقت، برای درمان آن دسته که دچار موارد متعدد شعله‌وری بیماری می‌شوند^۳، بیماران وابسته به استروئید، و مبتلایان مقاوم به درمان استروئید در نظر گرفته می‌شود. سیکلوسپورین می‌تواند موجب القاء فروکش^۴ شود اما با قطع آن نیز، شعله‌وری بیماری شایع است. پیش‌آگهی درازمدت در بزرگسالان در صورت بروز نارسایی حاد کلیه یا مقاومت به استروئید، چندان مطلوب نیست.

گلودرولواسکلروز قطعه‌ای کانونی^۵

FSGS به الگویی از آسیب کلیوی گفته می‌شود که با حوشگاه‌های گلودرولی قطعه‌ای مشخص می‌شود که فقط بعضی از گلودرول‌ها را درگیر می‌کند نه همهٔ آنها. یافته‌های بالینی FSGS عمدتاً خود را در قالب پروتئینوری نشان می‌دهند. وقتی علل ثانویه FSGS کنار گذاشته می‌شوند (جدول ۵-۳۳۸) بقیه بیماران، به عنوان مبتلایان به FSGS اولیه در نظر گرفته می‌شوند. میزان بروز این بیماری روبه افزایش است و در حال حاضر تا ۱/۳ موارد ابتلا به سندرم نفروتیک در بزرگسالان و ۱/۲ موارد سندرم نفروتیک را در آمریکایی‌های سیاه‌پوست که بیماری در آنها شایع تر است،

1- Immunosuppressive drugs

2- rapid tapering

3- Frequent relapser

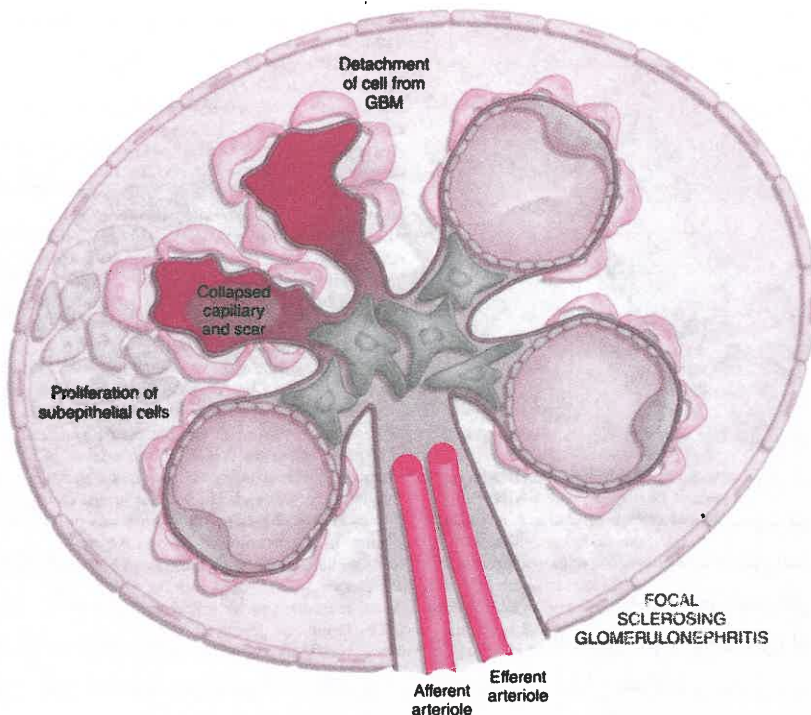
4- Remission induction

5 - (FSGS) Focal segmental glomerulosclerosis

6- collapsing

7- hilar stalk lesion

8- glomerular tip lesion



جدول ۵-۳۳۸ گلو مریولو اسکروز قطعه ای و کانونی

FSGS اولیه

FSGS ثانویه

ویروس ها: HIV / هپاتیت B / پارو - ویروس

نفروپاتی هیپرتانسیو

نفروپاتی برگشتی (ریفلاکس)

آمبولی کلسرول

داروها: هروئین / ضد دردها / پامیدونات

اولیگو مگانفرونی

دیس زنی کلیوی

سندرم آلبرت

بیماری سلول داسی شکل

لنفوم

نفريت ناشی از یرتوتابی

پودوسیتوباتی های فامیلی

جهش 1 / NPHS / نفرین

جهش 2 / NPHS / پودوسین

جهش 6 / TRPC / کانال کاتیون

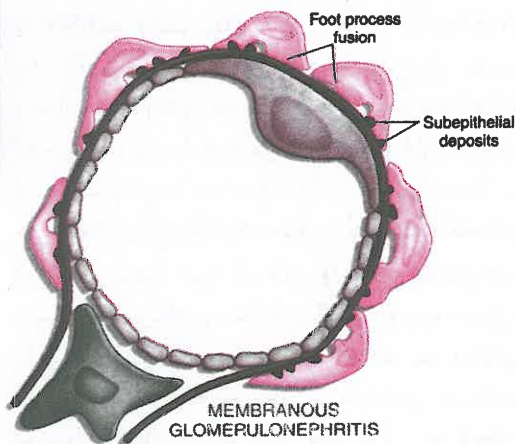
جهش 4 / ACTN / آکتینین

کمبود α - کالکونیز داز A / بیماری فابری

کمبود این - استیل نورامینیک اسید هیدرولاز / نفروسایلیدوز

نفروتیک را می توان با استروئیدها معالجه کرد اما پاسخ درمانی آنها اغلب به مراتب کمتر از مبتلایان به MCD است و نیاز به درمان طولانی مدت تری دارد. پروتئینوری فقط در ۲۰-۴۰ درصد بیماران که طی ۶-۹ ماه یک دوره درمانی استروئیدی دریافت می کنند، فروکش می کند. شواهد محدود حاکی از آن است که استفاده از سیکلوسپورین در بیماران پاسخ دهنده به استروئید می تواند به اطمینان از ایجاد فروکش کمک کند. شعله ور شدن اغلب پس از توقف درمان با سیکلوسپورین رخ می دهد. وجود سیکلوسپورین به خودی خود هم می تواند به علت آثار سمی آن بر کلیه منجر به بدتر شدن عملکرد کلیه شود. نقش استفاده از دیگر عوامل سرکوبگر سیستم ایمنی اثبات نشده است. FSGS اولیه در ۲۵-۴۰٪ بیماران مرحله پایانی کلیه که پیوند آلوگرافت دریافت می کنند، عود می کند و منجر به پس زدن پیوند در نیمی از آنها می شود. درمان FSGS ثانویه، به طور تیپیک دربرگیرنده درمان علت زمینه ای و کنترل پروتئینوری است. استفاده از استروئیدها یا دیگر عوامل سرکوبگر ایمنی جایگاهی در درمان FSGS ثانویه ندارند.

Glomerular schematic 6



جدول ۶-۳۳۸ گلودرولونفریت مامبرانو

گلودرولونفریت مامبرانو اولیه / ایدیوپاتیک گلودرولونفریت مامبرانو ثانویه

عفونت: هپاتیت B و C، سیفلیس، مالاریا، شیتوزومیازیس، جذام، فیلاریازیس
سرطان: پستان، کولون، ریه، معده، کلیه، مری، نوروبلاستوما
داروها: طلا، جیوه، بنی سیالامین، NSAID، هپروسید
بیماری‌های خودایمن: SLE، آرتریت روماتوئید، سیروز صفراوی اولیه، درمانیت هریتی فورم، همفیگوتید بولوز، میاستنی گراو، سندرم شوگر، تیروئیدیت هاشیموتو
بیماری‌های سیستمیک دیگر: سندرم فانکونی، آنمی سلول داسی شکل، دیابت، بیماری کرون، سارکوئیدوز، سندرم گیلن باره، بیماری وبر - کریستین، هپریالزی آنز یوفولیکولار گره لنفوی

گلودرولونفریت مامبرانو (غشایی)

MGN یا گلودرولوپاتی مامبرانو، عامل حدود ۳۰٪ موارد سندرم نفروتیک در بزرگسالان است و اوج بروز آن در سنین ۵۰-۳۰ سال بوده، نسبت ابتلا ۲ به ۱ در مردان نسبت به زنان است. این بیماری در کودکی نادر است اما در سالمندان، شایع‌ترین علت سندرم نفروتیک به حساب می‌آید. MGN در ۲۰-۳۰ درصد موارد، با بدخیمی‌ها (مثل تومورهای توپر پستان، ریه، و روده بزرگ)، عفونت‌ها (همچون هپاتیت B، مالاریا و شیتوزومیازیس)، و یا اختلالات روماتولوژیک مانند لوپوس و به‌ندرت آرتریت روماتوئید مرتبط است (جدول ۳۳۸۶).

در بررسی بیوپسی کلیه با میکروسکوپ نوری، ضخیم‌شدگی یکنواخت غشای پایه در امتداد قوس مویرگی محیطی، قابل مشاهده است (شکل ۷-۶۲۵). این ضخیم‌شدگی را باید از حالت مشابهی که در دیابت و آمیلوئیدوز دیده می‌شود افتراق داد (شمای گلودرول ۶ را ببینید). ایمونوفلورسانس نشان‌دهنده رسوب منتشر دانه‌دار IgG و C3 است و میکروسکوپ الکترونی به‌طور تیپیک نشانگر رسوبات الکتروندس زیر اپیتلیوم است. در حالی که مراحل مختلفی (I-V) برای ضایعات مامبرانو پیش‌رونده توصیف شده است، بعضی از تجزیه و تحلیل‌های منتشره به این نکته اشاره دارند که میزان آتروفی لوله‌ای یا فیبروز بینابینی بیش از مرحله بیماری گلودرول می‌تواند در پیش‌بینی پیشرفت بیماری مؤثر باشد. وجود رسوبات زیراندوتلیومی یا انکلوژیون‌های لوله‌ای رتیکولی به شدت

دلالیت بر تشخیص نفریت لوپوسی غشایی دارد که ممکن است قبل از تظاهرات خارج کلیوی لوپوسی بروز کند. بررسی نفریت هیمن^۲ که مدل MNG حیوانی است، مطرح می‌کند که ضایعات گلودرولی در نتیجه تشکیل درجایی کمپلکس‌های ایمنی، با پروتئین مرتبط با گیرنده مکالین به عنوان آنتی‌ژن به‌وجود می‌آیند. این آنتی‌ژن در سلول‌های پادار انسانی یافت نمی‌شود. آنتی‌بادی‌های انسانی ضد آندوپیتیداز خنثی بیان شده توسط سلول‌های پادار در شیرخوارانی که مادرانشان فاقد این پروتئین بوده‌اند مشاهده شده است. در اغلب بزرگسالان اتوآنتی‌بادی‌هایی بر ضد گیرنده فسفولیپاز A2 (PLA2R) نوع M در گردش هستند و به اپیتوپ‌های هم‌شکل که در گیرنده‌های واقع بر سلول‌های پادار انسانی عرضه می‌شوند، متصل می‌شوند و رسوب‌های درجایی تولید می‌کنند که مشخصه نفروپاتی غشایی ایدیوپاتیک است. مشخص نشده است که این اتوآنتی‌بادی‌ها در سایر بیماری‌های کلیوی و نفروپاتی غشایی ثانویه نقش داشته باشند، و سطح این اتوآنتی‌بادی‌ها با شدت MGM مرتبط است. MGM در ۸۰٪ بیماران مبتلا به‌صورت سندرم نفروتیک و پروتئینوری غیرانتخابی بروز

1- (MGN) Membranous Glomerulonephritis

2- Heyman nephritis

گروه تبادل جزوات پزشکی

می‌شوند، اما به دلیل شیوع زیادتر دیابت نوع II (۹۰ درصد) نسبت به نوع I (۱۰ درصد)، اکثریت مبتلایان به نفروپاتی دیابتی، دیابت نوع II دارند. ضایعات کلیوی در سیاهپوستان آمریکا، آمریکایی‌های بومی، مردم ساکن جزایر پولینزی^۱، و مردم مائوری، شیوع بیشتری دارد. عوامل خطر ساز ابتلا به نفروپاتی دیابتی شامل هیپرگلیسمی، فشارخون بالا، دیس لیپیدمی، استعمال دخانیات، سابقه خانوادگی ابتلا به نفروپاتی دیابتی، و پلی‌مورفیسم‌های^۲ ژنی مؤثر بر فعالیت محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون هستند.

تغییرات مورفولوژیک، ۱-۲ سال بعد از شروع دیابت بالینی، در کلیه نمایان می‌شوند. ضخیم‌شدگی GBM نشانه‌ای حساس برای وجود دیابت است اما ارتباط آن با بود یا نبود نفروپاتی بالینی قابل توجه، ضعیف است. با تخریب ملکول‌های هیپران سولفات که مسؤول ایجاد بار منفی در سد پالایشی هستند، ساختار غشای پایه گلومرولی (GBM) تغییرات قابل ملاحظه‌ای می‌یابد. این تغییرات منجر به افزایش پالایش پروتئین‌های سرم به داخل ادرار می‌شود که بخش عمده آنها آلبومین با بار منفی است. پهن‌شدگی مزانشیم به علت انباشتگی ماتریکس خارج سلولی، با تظاهرات بالینی نفروپاتی دیابتی مطابقت دارد (مرحله‌ها را در شکل ۲۰-۶۲ ببینید). این پهن‌شدگی در ماتریکس مزانشیم است با شکل‌گیری اسکروز مزانشیم مرتبط است. در بعضی از بیماران ندول‌های ائوزینوفیلیک PAS⁺ نیز تشکیل می‌شوند که گلومرولواسکلروز ندولار^۳ یا ندول‌های کیمل‌اشیل^۴ ولسون^۴ نامیده می‌شوند. بررسی با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس اغلب نشان‌دهنده رسوب غیراختصاصی IgG (گاهی با یک الگوی خطی) یا رنگ‌پذیری کمپلمان بدون رسوبات ایمنی در بررسی با میکروسکوپ الکترونی است. تغییرات عروقی غالب به‌طور شایع همراه با آرتریواسکلروز هیالینی مرتبط با فشارخون بالا دیده می‌شود. این تغییرات همراه با درجات مختلفی از گلومرولواسکلروز مزمن و تغییرات لوله‌ای بینابینی است. بیوپسی کلیه بیماران مبتلا به دیابت نوع I و II اغلب غیرقابل افتراق از یکدیگر هستند.

می‌کند. اما هم‌چوری میکروسکوپی نسبت به نفروپاتی IgA یا FSGS شیوع کمتری دارد. فروکش خود به خود بیماری در ۳۳-۲۰٪ بیماران دیده می‌شود و غالباً در اواخر دوران بیماری و بعد از سال‌ها ابتلا به سندرم نفروتیک روی می‌دهد که اخذ تصمیمات درمانی را دشوار می‌کند. در ۱/۳ بیماران، شعله‌ور شدن سندرم نفروتیک با حفظ کارکرد طبیعی کلیه ادامه می‌یابد و تقریباً ۱/۳ دیگر آنها به طرف نارسایی کلیه رفته یا در اثر عوارض سندرم نفروتیک جان خود را از دست می‌دهند. جنس مذکر، سن بالاتر، فشارخون بالا، و تداوم پروتئینوری، با پیش‌آگهی بدتری همراه هستند. اگرچه عوارض ترومبوتیک، وجه مشخصه تمامی سندرم‌های نفروتیک است، ولی MGN بالاترین میزان بروز گزارش شده ترومبوز وریدی، آمبولی ریوی، و ترومبوز ورید عمقی را به خود اختصاص داده است. استفاده پیشگیرانه از داروهای ضد انعقادی مورد بحث است اما آن را برای بیماران مبتلا به پروتئینوری شدید یا طول کشیده در صورت نبود عوامل خطر ساز خونریزی توصیه کرده‌اند.

علاوه بر درمان ادم، دیس لیپیدمی، و فشارخون بالا، مهار سیستم رنین - آنژیوتانسین نیز توصیه می‌شود. استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی نیز برای بیماران مبتلا به MGN اولیه و پروتئینوری پایدار (بیش از ۳ گرم در بیست و چهار ساعت) توصیه شده است. انتخاب داروهای سرکوبگر ایمنی برای درمان مورد اختلاف نظر است اما در حال حاضر درمان با استروئیدها و سیکلوفسفامید، کلرامبوسیل، مایکوفنولات موفتیل، یا سیکلوسپورین را توصیه می‌کنند. در بیمارانی که دچار عود بیماری می‌شوند یا به درمان پاسخ نمی‌دهند می‌توان ریتوکسیماب، یک آنتی‌بادی ضد CD20 که هدفش سلول‌های B است، یا استفاده از هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک صناعی را در نظر گرفت.

نفروپاتی دیابتی

نفروپاتی دیابتی شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیه در ایالات متحده آمریکاست که مسؤول ۴۵٪ موارد درمان جایگزینی کلیه در بیماران مبتلا است و در کل جهان به سرعت رو به رشد است. افزایش چشمگیر تعداد بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، نمایانگر افزایش اپیدمیك چاقی، سندرم متابولیک، و دیابت شیرین تیپ II است. حدود ۴۰ درصد مبتلایان به دیابت شیرین نوع I یا II دچار نفروپاتی

1 - Polynesians

2- Gene Polymorphisms

3- Nodular glomerulosclerosis

4- Kimmelstiel-Wilson nodules

ادراری آلبومین زیاد می‌شود و به حدی می‌رسد که آزمون نواری ادرار از نظر پروتئینوری مثبت می‌شود ($\text{mg}/24\text{hr}$ > 300)، میکروآلبومینوری یک عامل خطر ساز مهم برای حوادث قلبی - عروقی و مرگ در بیماران دیابتی نوع دو است. بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دچار میکروآلبومینوری، قبل از پیشرفت به سمت پروتئینوری و نارسایی کلیه، در اثر حوادث قلبی - عروقی فوت می‌کنند. پروتئینوری در نفروپاتی دیابتی آشکار، می‌تواند از 500 mg تا 25 g در بیست و چهار ساعت، متغیر باشد و اغلب به صورت سندرم نفروتیک است. بیش از ۹۰ درصد بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و نفروپاتی، به رتینوپاتی دیابتی مبتلا هستند، به طوری که در صورت نبود رتینوپاتی در بیماران دیابتی نوع یک مبتلا به پروتئینوری، باید به طور جدی به تشخیصی غیر از نفروپاتی دیابتی توجه کرد؛ تنها ۶۰ درصد بیماران دیابتی نوع دو مبتلا به نفروپاتی، رتینوپاتی دیابتی هم دارند. رتینوپاتی رابطه بسیار نزدیکی با حضور ندول‌های کیمل اشتیل - ویلسون دارد (شکل ۲۰-۶۲e). به طور مشخص، بیماران دچار نفروپاتی پیشرفته دیابتی، برعکس مبتلایان به بیماری‌های گلوMERولی، که معمولاً اندازه کلیه‌هایشان کوچک شده است، دارای کلیه‌هایی با اندازه طبیعی یا بزرگ شده هستند. با استفاده از اطلاعات اپیدمیولوژیک و بالینی فوق، و در نبود سایر اطلاعات سرولوژیک یا بالینی که دال بر بیماری دیگری باشد، نفروپاتی دیابتی معمولاً بدون نیاز به بیوپسی کلیه، تشخیص داده می‌شود. به دنبال شروع پروتئینوری، کارکرد کلیه به صورت اجتناب‌ناپذیری دچار افت می‌شود به طوری که ۵۰ درصد بیماران طی ۵ تا ۱۰ سال دیگر دچار نارسایی کلیه می‌شوند. بنابراین معمولاً ۱۰ تا ۲۰ سال پس از اولین مراحل میکروآلبومینوری، بیماری کلیوی مرحله پایانی پدیدار می‌گردد. با این حال، در صورت بروز نارسایی کلیه، بقای بیماران دیالیزی مبتلا به دیابت کوتاه‌تر از سایر بیماران دیالیزی است. آن دسته از بیماران دیابتی نوع I که از بستگان زنده خود پیوند دریافت می‌کنند از بهترین میزان بقا برخوردار هستند.

این تغییرات آسیب‌شناختی نتیجه چندین عامل فرضی است. شواهد متعددی، حاکی از نقش مهم افزایش فشار در مویرگ‌های گلوMERول (فشارخون بالای درون گلوMERولی) در دگرگونی ساختمان و عملکرد کلیه است. اثرات مستقیم هیپرگلیسمی بر اسکلت سلولی^۱ آکتین مزانژیوم کلیه و سلول‌های عضله صاف عروقی و نیز تغییرات مرتبط با دیابت در عوامل در گردش همچون فاکتور ناتیوریتیک دهلیزی^۲، آنژیوتانسین II و فاکتور رشد شبه انسولین (IGF)^۳، ممکن است در این امر دخیل باشند. تداوم فشارخون گلوMERولی بالا موجب افزایش تولید ماتریکس، تغییرات GBM همراه با اختلال در سد پالایشی (و در نتیجه پروتئینوری)، و گلوMERولواسکلروز می‌شود. چندین عامل شناسایی شده‌اند که موجب تغییر در تولید ماتریکس می‌شوند. این عوامل شامل تجمع محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته، عوامل در گردش از جمله هورمون رشد، IGF-I^۴، آنژیوتانسین II، فاکتور رشد بافت همبند، $\text{TGF-}\beta$ ^۵ و دیس‌لیپیدمی هستند. تاریخچه طبیعی نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی نوع I و II شبیه یکدیگر است. اما، از آنجا که شروع دیابت نوع I به سرعت قابل شناسایی است اما شروع دیابت نوع II این طور نیست، دیابتی‌های نوع II که بیماری‌شان به تازگی تشخیص داده شده است ممکن است با نفروپاتی دیابتی پیشرفته تظاهر کنند. در شروع بیماری دیابت هیپر تروفی کلیوی و هیپرفیلتراسیون گلوMERولی وجود دارند. میزان هیپرفیلتراسیون گلوMERولی با خطر ایجاد نفروپاتی بالینی قابل ملاحظه ارتباط دارد. اولین تظاهر بالینی نفروپاتی دیابتی در قریب به ۴۰ درصد بیماران دیابتی مبتلا به نفروپاتی، افزایش آلبومینوری است که توسط رادیوایمونواسی حساس شناسایی می‌شود (جدول ۱-۳۳۸). به آلبومینوری در حد $300 - 30 \text{ mg}/24\text{hr}$ میکروآلبومینوری^۶ گفته می‌شود. میکروآلبومینوری ۵ تا ۱۰ سال بعد از شروع دیابت آشکار می‌شود. در حال حاضر توصیه می‌شود که بیماران دیابتی نوع I، پنج سال بعد از تشخیص دیابت و بعد از آن سالیانه از نظر آلبومینوری مورد آزمایش قرار داده شوند و از آنجا که زمان شروع دیابت نوع II، اغلب ناشناخته است، لازم است آنها را به محض تشخیص بیماری و سپس به صورت سالیانه از این نظر مورد بررسی قرار داد.

در بیماران دچار افزایش خفیف آلبومینوری به طوری تیمیک طی ۱۰-۵ سال بعد از شروع آلبومینوری میزان دفع

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| 1- actin cytoskeleton | 2- Atrial natriuretic factor |
| 3- Insulin-like growth factor | |
| 4- Insulin growth factor-I | 5- Tumor growth factor |
| 6- Microalbuminuria | |

گروه تبادل جزوات پزشکی

تجمع تکه‌های پروتئین A آمیلوئید سرم که در چندین بیماری التهابی دیده می‌شود نیز صادق است. این گروه گسترده از بیماران دچار پروتئینوری در واقع مبتلا به بیماری رسوب گlomerولی^۲ هستند.

بیماری رسوب زنجیره سبک خصوصیات بیوشیمیایی زنجیره‌های سبک نفروتوکسیک که در بدخیمی‌های زنجیره سبک تولید می‌شوند، اغلب الگوی وبژه‌ای از آسیب کلیوی را ترسیم می‌کند و می‌تواند به اشکال زیر باشد: نفروپاتی سیلندری (شکل ۱۷-۶۲e) که موجب نارسایی کلیه می‌شود اما با پروتئینوری شدید و آمیلوئیدوز همراه نیست، یا بیماری رسوب زنجیره سبک (شکل ۱۶-۶۲e) که موجب سندرم نفروتیک همراه با نارسایی کلیه می‌شود. بیماران اخیر، زنجیره‌های سبک کاپا را که فاقد خواص بیوشیمیایی مورد نیاز جهت تشکیل فیبریل‌های آمیلوئید هستند، تولید می‌کنند. در عوض، خود این زنجیره‌ها انباشته شده، موجب تشکیل رسوبات دانه‌دار در طول مویرگ‌های گlomerولی و مزانژیوم، غشای پایه لوله‌ای، و کپسول بومن می‌شوند. در مواردی که رسوبات در گlomerول‌ها غالب باشند، سندرم نفروتیک بروز می‌کند و حدود ۷۰ درصد بیماران کارشان به دیالیز کشیده می‌شود. رسوبات زنجیره سبک به صورت فیبریل^۳ نیستند و با کنگوی قرمز رنگ نمی‌پذیرند، اما به راحتی توسط میکروسکوپ ایمونوفلورسانس و با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد زنجیره سبک یا به صورت رسوبات دانه‌دار در میکروسکوپ الکترونی، قابل کشف هستند. مجموعه‌ای از عواملی همچون بازآرایی^۴، توانایی خودانباشتگی در pH خنثی، و متابولیسم غیرطبیعی زنجیره‌های سبک، به فرآیند رسوب کمک می‌کنند. درمان بیماری رسوب زنجیره سبک، مبتنی بر درمان بیماری اولیه است و در صورتی که ممکن باشد از پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ استفاده می‌شود.

آمیلوئیدوز کلیوی آمیلوئیدوز کلیوی اکثراً یا ناشی از رسوبات فیبریلی اولیه زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین است که تحت عنوان آمیلوئید L (AL) شناخته می‌شود و یا ثانویه به

شواهد و مدارک معتبر حاکی از آن است که کنترل قند و فشارخون و مهار سیستم رنین - آنژیوتانسین در به تعویق انداختن پیشرفت نفروپاتی دیابتی می‌تواند سودمند واقع شود. کنترل دقیق قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع I به صورت آشکاری از بروز یا پیشرفت نفروپاتی دیابتی جلوگیری می‌کند. شواهد دال بر مفیدبودن کنترل دقیق قند خون در دیابتی‌های نوع II، کمتر قانع‌کننده است، و مطالعات جدید گزارش‌های متضادی در پی داشته‌اند.

کنترل فشارخون سیستمیک موجب کاهش حوادث ناگوار کلیوی و قلبی عروقی در این جمعیت پرخطر می‌شود. اکثر قریب به اتفاق مبتلایان به نفروپاتی دیابتی نیاز به ۳ یا بیش از ۳ قلم داروی ضد فشارخون برای تحقق این هدف پیدا می‌کنند. در کارآزمایی‌های بالینی وسیعی نشان داده شده است که داروهای مهارکننده سیستم رنین آنژیوتانسین، صرف‌نظر از اثرشان بر فشارخون سیستمیک، موجب کندی روند پیشرفت نفروپاتی دیابتی در مراحل زودهنگام (میکروآلبومینوری) و مراحل دیرنگام (پروتئینوری همراه با کاهش فیلتراسیون گlomerولی) بیماری می‌شوند. از آنجا که آنژیوتانسین II موجب افزایش مقاومت آرتیرولی و ابران و در نتیجه بالا رفتن فشار مویرگی گlomerولی می‌شود، یکی از مکانیسم‌های کلیدی توجیه‌کننده کارآیی مهارکننده‌های ACE یا بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین^۱، پایین آوردن فشارخون بالای گlomerولی است. بیمارانی که ۵ سال از ابتلای آن به دیابت نوع I گذشته است و دچار آلبومینوری یا افت کارکرد کلیوی شده‌اند باید تحت درمان با مهارکننده‌های ACE قرار گیرند. دیابتی‌های نوع II مبتلا به میکروآلبومینوری و یا پروتئینوری را نیز می‌توان با مهارکننده‌های ACE یا ARBs تحت درمان قرار داد. شواهد مطرح‌کننده افزایش خطر وقایع نامطلوب قلبی - عروقی در برخی از بیمارانی هستند که تحت درمان با ترکیبی از دو دارو (مهارکننده‌های ACE، ARB، مهارکننده‌های رنین، یا آنتاگونیست‌های آلدوسترون) قرار دارند و این امر سبب سرکوب چند جزء از سیستم رنین - آنژیوتانسین در آنها شده است.

بیماری‌های رسوب گlomerولی

دیسکرازی‌های پلاسماسل که میزان زیادی زنجیره سبک ایمونوگلوبولین تولید می‌کنند گاهی اوقات موجب تشکیل رسوبات گlomerولی و لوله‌ای می‌شوند که آن هم منجر به پروتئینوری فراوان و نارسایی کلیه می‌شود. این امر در مورد

1- (ARBs) Angiotensin Receptor Blockers

2- glomerular deposition disease

۳- رشته مانند، تار مانند

4- Rearrangement

TNFR1^۱ موجب التهاب مزمن و آمیلوئیدوز ثانویه می‌شود. تکه‌های پروتئین آمیلوئید A در سرم با اتصال به گیرنده‌های مربوط به محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته در محیط خارج سلولی، افزایش می‌یابند و خودانباشگی پیدا می‌کنند. سندرم نفروتیک شایع است و حدود ۶۰-۴۰ درصد بیماران به دیالیز نیاز پیدا می‌کنند. فیبریل‌های آمیلوئید AA و AL توسط کنگوی قرمز، و با جزئیات بیشتری با میکروسکوپ الکترونی، قابل تشخیص هستند (شکل ۱۵-۶۲e). در حال حاضر روش‌های اندازه‌گیری نفلومتری زنجیره سبک آزاد سرم ایجاد شده‌اند که در تشخیص زودهنگام و پیگیری پیشروی بیماری مفید هستند. بیوپسی کبد یا کلیه مبتلا زمانی که احتمال اولیه قبل از آزمایش قوی باشد، در ۹۰ درصد موارد ارزش تشخیصی دارد، آسپیراسیون از نوار چربی^{۱۰} شکمی در قریب به ۷۰ درصد موارد مثبت است، اما به‌طور آشکاری برای تشخیص آمیلوئید AA کمتر مثبت است. رسوبات آمیلوئید در طول عروق خونی و نواحی مزانشیوم کلیه پخش می‌شوند. درمان آمیلوئیدوز اولیه، که عبارت است از ملفalan و پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز اتولوگ^{۱۱}، می‌تواند سیر بیماری را در قریب به ۳۰ درصد بیماران به تأخیر بیاورد. آمیلوئیدوز ثانویه نیز به‌جز در صورت کنترل بیماری اولیه، مهار نشدنی است. ممکن است در آینده داروهای جدیدی در دسترس باشند که بتوانند مانع از روند تشکیل فیبریل‌ها شوند.

گلمرولوپاتی ایمنونوکتوئید - فیبریلی^{۱۲} گلمرولوپاتی ایمنونوکتوئید - فیبریلی یک بیماری نادر است (۱٪) از موارد بیوپسی‌های کلیه (که از نظر مورفولوژی با تجمع فیبریل‌های غیرشاخه‌دار در گلمرول که به‌طور تصادفی

رسوبات فیبریلی تکه‌های پروتئین A (یا AA) سرمی است (فصل ۱۳۷). گرچه هر دوی اینها ممکن است به دلایل مختلف روی دهند، اما پاتوفیزیولوژی بالینی آنها کاملاً شبیه به یکدیگر است و هر دو با هم مورد بررسی قرار خواهند گرفت. (رسوبات) آمیلوئید با ارتشاح در کبد، قلب، اعصاب محیطی، تونل کارپال، بالای حلق، و کلیه، موجب کاردیومیوپاتی محدودکننده، هیپاتومگالی، بزرگی زبان^۱، و پروتئینوری فراوان می‌شود و گاهی با ترومبوز ورید کلیوی همراه است. در آمیلوئیدوز سیستمیک نوع AL که آمیلوئیدوز اولیه^۲ نامیده می‌شود، زنجیره‌های سبک که توسط دیسکرازای کلون پلاسماسل‌ها به میزان بیش از حد تولید می‌شوند، توسط ماکروفاژها به اجزایی تبدیل می‌شوند که می‌توانند در pH اسیدی به خودی خود تجمع پیدا کنند. تعداد نامتناهی از این زنجیره‌های سبک (۷۵ درصد) از گروه لامبدا^۳ هستند. حدود ۱۰ درصد این بیماران، میلومای آشکار همراه با ضایعات لیتیک استخوانی و ارتشاح مغز استخوان با بیش از ۳۰ درصد پلاسماسل دارند، سندرم نفروتیک شایع است و حدود ۲۰ درصد بیماران طی زمان به دیالیز نیاز پیدا می‌کنند. در آمیلوئیدوز AA که گاهی آمیلوئیدوز ثانویه نامیده می‌شود کلیه دچار سندرم نفروتیک می‌شود. این حالت ناشی از رسوب ورقه‌های چین‌خورده β_2 پروتئین A آمیلوئید سرم است که یک واکنشگر فاز حاد با عملکردهای فیزیولوژیک شامل انتقال کلسترول، جذب سلول‌های ایمنی، و فعال‌سازی متالوپروتئینازهاست. ۴۰ درصد مبتلایان به آمیلوئید AA دچار آرتریت روماتوئید و ۱۰ درصد دیگر دچار اسپوندیلیت آنکیلوزان یا آرتریت پسوریازی هستند. بقیه مبتلایان حاصل بیماری‌های دیگری هستند که شیوع آنها کمتر است. نوعی بیماری که در کشورهای غربی شیوع کمتری دارد اما در نواحی مدیترانه‌ای به‌ویژه در یهودی‌های عراق و sephardic^۴، شیوع بیشتری دارد تب مدیترانه‌ای خانوادگی^۵ (یا FMF) نام دارد. FMF در نتیجه یک جهش در ژن رمزگذاری‌کننده پیرین^۶ بروز می‌کند، در حالی که سندرم ماکل-ولز^۷ که یک اختلال مرتبط با آن است، ناشی از جهشی در کرایوپیرین^۸ است. هر دوی این پروتئین‌ها نقش مهمی در آپوپتوز لکوسیت‌ها در مراحل زودهنگام التهاب ایفا می‌کنند. این چنین پروتئین‌هایی که دارای ناحیه‌های پیرین هستند، بخشی از یک مسیر جدید به نام اینفلامازوم هستند. جهش‌های گیرنده TNFR1 در سندرم دوره‌ای مرتبط با

1 - Macroglossia

2- Primary amyloidosis

3- Lambda

۴ - سفاردیک به یهودی‌هایی که ریشه اجداد آنها در اسپانیا و پرتغال بوده اطلاق می‌شود که در سال ۱۹۴۲ از این مناطق بیرون رانده شدند. در معنای عام‌تر به یهودیانی که ریشه آنها آسیایی و آفریقایی باشد هم گفته می‌شود - م.

5 - Familial mediterranean fever

6- Pryn

7- Muckle-Wells syndrome

8 - Cryopyrin

9 - TNFR1-associated periodic syndrome

10- fat pad

11 - Autologous hematopoietic stem cell

12 - Fibrillary-Immunotactoid Glomerulopathy

آرایش یافته‌اند مشخص می‌شود. برخی، بیماری‌های کلیوی مرتبط با فیبریل آمیلوئیدی و غیر آمیلوئیدی را تحت عنوان گلومرولوپاتی‌های فیبریلی دسته‌بندی می‌کنند و گلومرولوپاتی ایمنونوتاکتوئید را یک بیماری فیبریلی غیر آمیلوئیدی در نظر می‌گیرند که با بیماری سیستمیک همراه نیست. دیگران گلومرولوپاتی‌های فیبریلی را به صورت بیماری فیبریلی غیر آمیلوئیدی دارای فیبریل‌های ۱۲ تا ۲۴ نانومتری و گلومرولونفریت ایمنونوتاکتوئید را دارای فیبریل‌های بزرگ‌تر از ۳۰ نانومتر تعریف می‌کنند. در هر دو مورد رسوبات فیبریلی / میکرونوبولی ایمنونوگلوبولین‌های اولیگوکلونال^۱ یا اولیگو تیپیک^۲ و کمپلمان در مزانشیوم و در امتداد دیواره مویرگ گلومرولی ظاهر می‌شوند. رنگ آمیزی کنگوی قرمز منفی است. علت این گلومرولوپاتی «غیر آمیلوئیدی» در اکثر موارد ایدیوپاتیک است؛ گزارشات منتشر شده در خصوص گلومرولونفریت ایمنونوتاکتوئید حاکی از ارتباط گهگاهی آن با لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و یا لنفوم سلول B هستند. هر دوی این اختلالات در دهه چهارم زندگی بزرگسالان ظاهر می‌شوند و با پروتئینوری متوسط تا شدید، هماجوری و گروه وسیعی از ضایعات بافتی از قبیل MGN، MPGN، DPGN، و یا گلومرولونفریت مزانشیال تکثیر شونده همراه هستند. تقریباً نیمی از بیماران طی چند سال دچار نارسایی کلیه می‌شوند. هیچگونه اتفاق نظری در مورد درمان این اختلال ناشایع وجود ندارد. در تعداد کمی از بیماران عود بیماری پس از پیوند کلیه گزارش شده است.

بیماری فابری^۳

بیماری فابری یک نقص مادرزادی وابسته به X در متابولیسم گلوبوتری اوسیل سرامید^۴ به علت کمبود فعالیت آلفا - گالاکتوزیداز A لیزوزومی است که منجر به ذخیره شدن بیش از حد گلوبوتری اوسیل سرامید در داخل سلول می‌شود. ارگان‌های درگیر شامل اندوتلیوم عروقی، قلب، مغز، و کلیه‌ها هستند و به‌طور کلاسیک، بیماری فابری در مردان در دوران کودکی به صورت آکروپارستزی، آنژیوکرآتوما، و هیپوهیدروزیس بروز می‌یابد. با گذشت زمان در مردان بیمار کاردیومیوپاتی، بیماری‌های مغزی عروقی، و آسیب کلیوی ایجاد می‌شود، و سن متوسط آنها در هنگام مرگ حدود ۵۰ سالگی است. همی‌زیگوت‌های دچار جهش‌های هیپومورفیک، گاهی در دهه ۴ تا ۶ و با گرفتاری تک عضوی بروز پیدا می‌کنند. به‌ندرت، جهش‌های آلفا - گالاکتوزیداز A

منفی غالب یا زنان هتروزیگوت دارای غیرفعال شدن نامطلوب X، با گرفتاری تک ارگانی خفیف تظاهر می‌یابند. به ندرت در برخی زنان تظاهرات شدید از جمله نارسایی کلیه تظاهر می‌یابد. که در مقایسه با مردان در سنین بالاتری بروز می‌یابد. بیوپسی کلیه نشان‌دهنده بزرگ شدن سلول‌های اپیتلیال احشایی گلومرول است که انباشته از واکوئل‌های روشن کوچک محتوی گلوبوتری اوسیل سرامید می‌باشند، این واکوئل‌ها ممکن است در اپیتلیوم‌های جداری و لوله‌ای هم یافت شوند (شکل ۱۸-۶۲e). این واکوئل‌ها که دارای مواد الکترون دنس با آرایش موزای (اجسام گورخری^۵) می‌باشند به آسانی با میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده‌اند. سرانجام، بیوپسی کلیوی نشانگر FSGS است. نفروپاتی بیماری فابری، به‌طور تیپیک در دهه سوم زندگی با تابلوی پروتئینوری خفیف تا متوسط، گاهی با هماجوری میکروسکوپی یا سندرم نفروتیک تظاهر می‌کند. در تجزیه ادرار زیر نور پولاریزه ممکن است اجسام چربی بیضی شکل و گویچه‌های گلیکولیپیدی با انعکاس مضاعف (صلیب مالتی^۶) مشاهده شوند. بیوپسی کلیه برای رسیدن به تشخیص دقیق لازم است. پیشروی به سمت نارسایی کلیه در دهه ۴ یا ۵ زندگی روی می‌دهد. درمان با مهارکننده‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین توصیه می‌شود. درمان با آلفا - گالاکتوزیداز A نوترکیب موجب پاک کردن رسوبات اندوتلیومی میکروواسکولار گلوبوتری اوسیل سرامید از کلیه‌ها، قلب و پوست می‌شود. در بیمارانی که درگیری پیشرفته عضوی دارند با وجود جایگزینی آنزیمی، پیش‌روی بیماری ادامه می‌یابد. پاسخ‌های مختلف به درمان آنزیمی می‌تواند به علت ایجاد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده یا تفاوت‌های موجود در برداشت آنزیم باشد. بقای پیوند و بیمار پس از پیوند کلیه در بیماران مبتلا به فابری مشابه سایر بیماری‌های ایجادکننده بیماری کلیوی مرحله نهایی است.

سندرم‌های ریوی - کلیوی

چندین بیماری می‌توانند با خلط خونی و گلومرولونفریت فاجعه‌آمیز همراه با درجات مختلفی از نارسایی کلیه تظاهر کنند. علل معمول شامل سندرم گودپاسچر، گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت، پلی‌آنژیت میکروسکوپی، واسکولیت

1 - Oligoclonal
3 - Fabry's Disease
5 - zebra bodies

2 - Oligotypic
4 - Globotriaosylceramide
6 - Maltese cross

بیماری ضد غشای پایه گلمرولی

بیماری خودایمنی که ساخت آنتی بادی بر علیه ناحیه $\alpha 3NC1$ کلاژن نوع IV موجب بیماری ضد غشای پایه گلمرولی^۳ می شود که اغلب همراه با RPGN و یا سندرم ریوی - کلیوی است که به آن سندرم گودپاسچر می گویند. این بیماری در قسمت مربوط به «سندرم های نفریتیک حاد» مورد بحث و بررسی قرار گرفت.

سندرم آلپورت^۴

به طور کلاسیک مبتلایان به سندرم آلپورت دچار هماچوری، نازک شدگی و شکاف دار شدن غشای پایه گلمرولی (GBM)، و در اواخر سیر بیماری دچار پروتئینوری خفیف (کمتر از $2gr/24hr$) می شوند که به دنبال آن گلمرولواسکلروز مزمن رخ می دهد و منجر به نارسایی کلیه همراه با کری حسی عصبی می گردد. بعضی از بیماران به مخروطی شدن^۵ کپسول قدامی عدسی، رتینوپاتی^۶ "منقوط" و به ندرت^۷ عقب ماندگی ذهنی یا لیوموماتوز مبتلا می گردند. تقریباً ۸۵ درصد بیماران مبتلا به سندرم آلپورت یک سری جهش های ارثی وابسته به X در زنجیره $\alpha 5$ کلاژن نوع IV روی کروموزم Xq22-24 دارند. زنان ناقل، بسته به نوع جهش یا میزان موزائیسیم ایجاد شده ناشی از غیرفعال شدن X، درجات مختلفی از نفوذ را نشان می دهند. ۱۵ درصد بیماران مبتلا به شکل اتوزوم مغلوب زنجیره های (IV) $\alpha 4$ یا (IV) $\alpha 3$ بر روی کروموزوم های 2q35-37 هستند. به ندرت بعضی از خویشاوندان یک توارث اتوزومال غالب از جهش های منفی غالب در زنجیره های (IV) $\alpha 4$ یا (IV) $\alpha 3$ دارند.

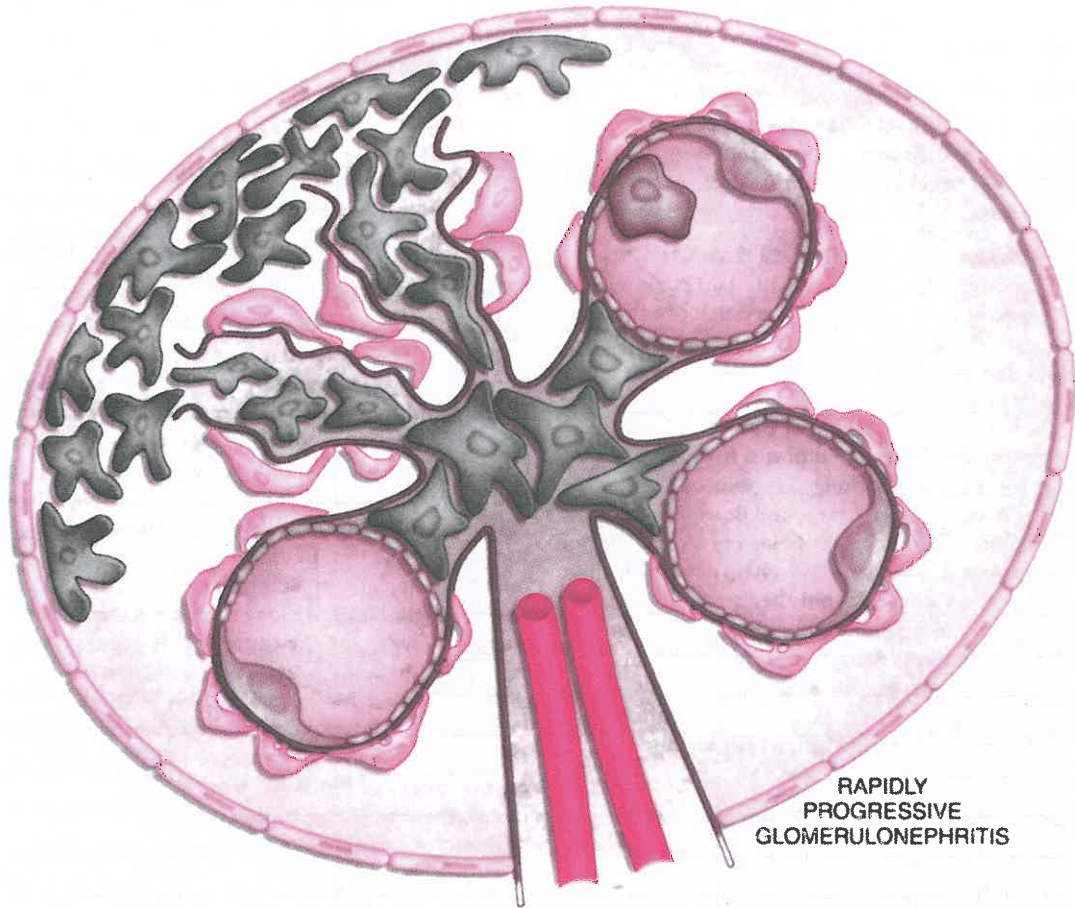
افراد مبتلا به سندرم وابسته به X در میزان و فراوانی آسیب بافتی که منجر به نارسایی عضوی می شود کاملاً متفاوت هستند. ۷۰ درصد بیماران مبتلا به بیماری نوع جوانان هستند که با جهش های بی معنی ساز^۷ یا بد معنی ساز^۸، جابجایی^۹ قاب های خوانش، یا حذف های بزرگ، همراه است و در کل قبل از ۳۰ سالگی، به نارسایی کلیه و کری حسی عصبی منجر می شود. بیمارانی که به گونه های نقص پیرایشی^{۱۰} مبتلا هستند، یا کسانی که دچار

چرخ - استراوس، و به ندرت پورپورای هنوخ - شوئلاین یا کرایوگلوبولینمی است. هر یک از این بیماری ها ممکن است بدون خلط خونی نیز بروز کنند که به تفصیل در «سندرم های نفریتیک حاد» مورد بحث و بررسی قرار گرفته اند (شمای گلمرولی ۷ را ببینید). خونریزی ریوی در این شرایط، تهدیدکننده زندگی است و اغلب منجر به لوله گذاری راه های هوایی و نارسایی حاد کلیه با ضرورت انجام دیالیز می شود. تشخیص بیماری در آغاز به علت زمان بر بودن بیوپسی و آزمون های سرولوژیک، با سختی مواجه است. اغلب درمان تجربی موقتی با پلاسمافرز و میتل پردنیزولون تا مشخص شدن نتیجه بررسی ها انجام می گیرد.

سندرم های غشای پایه

تمامی اپیتلیوم های کلیه، از جمله سلول های پادار بر روی غشای پایه قرار گرفته اند و از طریق درهم بافتن کلاژن نوع IV با لامینین^۱، نیدوزن^۲، و پروتئوگلیکان های سولفات دار، یک سطح صاف را تشکیل می دهند. ناهنجاری های ساختمانی در GBM همراه با هماچوری، وجه مشخصه چند اختلال فAMILIAL مرتبط با بیان ژن های کلاژن نوع IV هستند. خانواده گسترده کلاژن نوع IV شامل ۶ زنجیره است که در مراحل مختلف تکامل جنینی در بافت های مختلف بیان می شوند. تمامی غشاهای پایه اپیتلیوم در مراحل اولیه تکامل انسان، از پروتومرهای سه حلقه ای مرتبط با هم ماریپیچی غنی از $\alpha 1$ ، $\alpha 2$ ، $\alpha 1$ مربوط به کلاژن نوع IV تشکیل شده اند. بعضی از بافت های تخصص یافته، دچار یک تغییر تکاملی می شوند که طی آن جایگزینی پروتومرهای $\alpha 1$ ، $\alpha 2$ ، $\alpha 1$ کلاژن نوع IV با شبکه ای از پروتومرهای $\alpha 3$ ، $\alpha 4$ ، $\alpha 5$ کلاژن نوع IV صورت می گیرد. و این جابجایی در کلیه (غشا پایه گلمرولی و لوله ای)، ریه، بیضه، چشم، و حلقه گوش روی می دهد در حالی که شبکه پروتومرهای $\alpha 5$ ، $\alpha 6$ ، $\alpha 5$ کلاژن نوع IV در پوست، عضله صاف، مری و در امتداد کپسول بومن در کلیه نمایان می شود. این جابجایی احتمالاً به دلیل اینکه شبکه پروتومری $\alpha 3$ ، $\alpha 4$ ، $\alpha 5$ کلاژن نوع IV در برابر پروتئاز مقاوم تر است و بقای ساختمانی بافت های حیاتی را تضمین می کند، روی می دهد. زمانی که غشاهای پایه، هدف بیماری گلمرولی قرار می گیرند، پروتئینوری متوسط، مقداری هماچوری، و نارسایی پیش رونده کلیه روی می دهد.

- | | |
|-------------------------|----------------------|
| 1- lamin | 2- nidogen |
| 3- anti - GBM disease | 4- Alport's syndrome |
| 5 - Lenticonus | 6- dot and fleck |
| 7 - nonsense | 8- missense |
| 9- Reading frame shifts | 10- splice |



به X را می‌توان از طریق انجام بیوپسی پوستی تشخیص داد، که در این دسته از بیماران فقدان زنجیره کلاژن $\alpha 5$ (IV) در ارزیابی ایمونوفلورسانت مشخص می‌شود. بیماران مبتلا به جهش‌های $\alpha 3$ (IV) یا $\alpha 4$ (IV) نیاز به بیوپسی کلیه دارند. می‌توان از آزمون ژنتیک برای تشخیص سندرم آلپورت و نمایش نحوه توارث استفاده کرد. مبتلایان به سندرم آلپورت در ابتدای بیماری‌شان به‌طور تپیک در بررسی بیوپسی کلیه، غشای پایه‌ای نازک دارند (شکل ۱۹-۶۲e)، که به مرور زمان با ضخیم شدن، حالتی چند لایه در اطراف نواحی روشن را ایجاد می‌کنند. این نواحی اغلب حاوی گرانول‌هایی با دانسیته متفاوت هستند که غشای پایه شکافدار نیز نامیده می‌شوند. در هر کلیه مبتلا به سندرم آلپورت، مناطقی از نازک‌شدگی وجود دارد که با شکافدار شدن غشای پایه گلومرول درهم آمیخته است. لوله‌ها از بین می‌روند، گلومرول‌ها دچار جوشگاه می‌شوند و کلیه در نهایت به‌طور

پرش‌آگزونی هستند، یا وجود جهش‌های بدمعنی‌ساز در گلیسین‌های ماریپچی آلفا به‌طور معمول بعد از ۳۰ سالگی (نوع بزرگسالان) پیشرفت کرده و دچار کری خفیف یا دیررس می‌شوند. کری شدید زودرس، مخروطی شدن عدسی، یا پروتئینوری حاکی از یک پیش‌آگهی بدتر است. معمولاً زنان دودمان‌های فرم وابسته به X، تنها به میکروهماچوری دچار می‌شوند، اما گزارش‌ها حاکی از آن است که تا ۲۵٪ از زنان ناقل تظاهرات شدیدتر کلیوی دارند. در خانواده‌های دچار فرم اتوزومال مغلوب بیماری هم در زنان و هم در مردان به‌صورت شدید و زود هنگام مشاهده می‌شود در صورتی که والدین بدون علامت هستند.

ارزیابی بالینی باید شامل معاینه دقیق چشم و آزمون‌های شنوایی باشد. با این حال فقدان علائم خارج کلیوی تشخیص را رد نمی‌کند. از آنجاکه کلاژن (IV) $\alpha 5$ در پوست بیان می‌شود، برخی از بیماران مبتلا به آلپورت وابسته

است، افراد مبتلا در یک دودمان، تنوع بسیار زیادی از نظر نفوذ همه ویژگی‌های بیماری دارند. *LMX1B*، تنظیم‌کننده بیان ژن‌های رمزگذاری‌کننده زنجیره‌های $\alpha 3$ و $\alpha 4$ کلاژن نوع IV، کلاژن نوع III بافت بینابینی، پودوسین، و *CD2AP* است که به تشکیل غشاهای شکافدار که سلول‌های پادار را به هم مرتبط می‌کند، کمک می‌نماید. جهش‌های ایجاد شده در ناحیه *LIM* مربوط به *LMX1B* با گلومرولوپاتی همراه هستند و نارسایی کلیه در قریب به ۳۰ درصد بیماران بروز می‌کند. پروتئینوری یا هم‌چوری ایزوله در کل دوره زندگی ممکن است دیده شوند اما معمولاً در دهه سوم زندگی رخ می‌دهند و به‌طور توجیه‌ناپذیری در زنان شایع‌تر هستند. در بررسی بیوپسی کلیه، آسیب شفاف در لایه متراکم^۱ غشای پایه گلومرولی، افزایش فیبریل‌های کلاژن نوع III در امتداد مویرگ‌های گلومرولی و در مزانژیوم، و آسیب به غشای شکافدار دیده می‌شود که منجر به پروتئینوری شدید متفاوت با سندرم نفروتیک مادرزادی می‌شود. نتایج پیوند کلیه در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه خوب است.

سندرم‌های گلومرولی - عروقی

بیماری‌هایی که منجر به آسیب عروقی کلاسیک مویرگ‌های گلومرولی می‌شوند فراوانند. اغلب این فرآیندها به عروق خونی نقاط دیگر بدن نیز آسیب می‌رسانند. گروه بیماری‌هایی که در این‌جا مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرند منجر به واسکولیت، آسیب اندوتلیوم کلیوی، ترومبوز، ایسکمی، و یا انسدادهای دارای ترکیب چربی می‌شوند.

نفروپاتی اترواسکلروتیک

فرآیند پیری در جهان توسعه یافته عموماً با انسداد عروق خونی کرونری و سیستمیک همراه است. علل این امر شامل چاقی، مقاومت به انسولین، استعمال دخانیات، فشارخون بالا، و رژیم غذایی سرشار از چربی است که در گردش شریانی و شریانچه‌ای رسوب می‌کند و موجب التهاب و فیروز موضعی عروق خونی کوچک می‌شود. هنگامی که گردش خون شریانی کلیه درگیر می‌شود، گردش خون کوچک گلومرولی دچار آسیب و منجر به نفرواسکلروز مزمن^۲

اجتناب‌ناپذیری به سوی فیروز بینابینی سوق پیدا می‌کند. کلیه افراد مبتلا به سندرم آلپورت وابسته به X در خانواده باید شناسایی و پیگیری شوند که این مسئله شامل مادر مردان مبتلا نیز می‌شود. درمان اولیه مبتنی بر کنترل فشارخون سیستمیک و استفاده از مهارکننده‌های ACE جهت کند کردن سیر پیشروی بیماری در کلیه است. اگرچه بیمارانی که تحت پیوند آلورگرافت کلیه قرار می‌گیرند معمولاً آنتی‌بادی‌های ضد غشای پایه بر علیه ایتوپ‌های کلاژن که در کلیه خودشان وجود نداشته، می‌سازند، با این حال مشاهده سندرم گودپاسچر آشکار، نادر است و میزان بقای پیوند خوب است.

بیماری غشای پایه نازک

بیماری غشای پایه نازک (TBMD) با هم‌چوری مداوم یا راجعه مشخص می‌شود. هم‌چوری به‌طور تبیین با پروتئینوری، فشارخون بالا، یا از دست‌رفتن کارکرد کلیه یا بیماری خارج کلیوی همراه نیست. هر چند تمامی موارد این بیماری، خانوادگی (احتمالاً اثر مؤسس) نیستند اما بیماری معمولاً در دوران کودکی و در اعضای متعددی از خانواده خود را نشان می‌دهد و به همین دلیل هم‌چوری خوش‌خیم خانوادگی هم نامیده می‌شود. مبتلایان به TBMD نقص ژنتیکی در کلاژن نوع IV دارند، اما برخلاف آلپورت انتقال آن از طریق اتوزوم غالب است که در قریب به ۴۰٪ از خانواده‌ها به جایگاه‌های ژنی *COL (IV) α3 / COL (IV) α4* مرتبط می‌شود. جهش در این جایگاه‌های ژنی به طیفی از بیماری‌ها از TBMD تا آلپورت اتوزومی غالب یا اتوزومی مغلوب منجر می‌شود. این بیماران در مقایسه با مقادیر طبیعی برای سن بیمار در نمونه بیوپسی طبیعی نازک است (شکل ۱۹-۶۲۵).

سندرم ناخن - کشکک^۱

بیماران دچار سندرم ناخن - کشکک بر روی لگن شاخ‌های ایلپاک دارند و دچار دیسپلازی بخش خلفی اندام‌ها می‌شوند که کشکک، آرنج و ناخن‌ها را درگیر می‌کند به‌طور متنوعی با اختلال شنوایی عصبی - حسی، گلوکوم، و ناهنجاری‌های GBM و سلول‌های پادار همراه است، و در نهایت منجر به هم‌چوری، پروتئینوری، و FS GS می‌شود. این سندرم اتوزومال غالب بوده و همراه با کمبود هاپلوئید لازم برای فاکتور نسخه‌برداری *LIM Homeodomain* یعنی *LMX1B*

می‌شود. بیمارانی که میزان GFR آنها کمتر از 60 mL/min است بیشتر از آنهایی که میزان پالایش بالاتری دارند، دچار حوادث قلبی عروقی می‌شوند و در بیمارستان بستری می‌گردند. چندین اختلال مهاجم لیپیدی می‌توانند موجب تشدید این روند شوند، اما بیشتر اوقات، پیشروی اترواسکروتیک به سمت نفرواسکلروز مزمن همراه با افزایش فشارخونی است که به خوبی کنترل نشده است. قریب به ۱۰ درصد گلوومرول‌ها به‌طور طبیعی تا ۴۰ سالگی، ۲۰ درصد تا ۶۰ سالگی و ۳۰ درصد تا ۸۰ سالگی، اسکروتیک می‌شوند. الگوی لیپیدهای سرم در انسان‌ها عمدتاً تحت تأثیر پلی‌مورفیسم‌های آپولیپروتین E₂ است؛ آلل E₄ همراه با افزایش کلسترول سرم است و رابطه نزدیک‌تری با الگوهای آتروژنیک^۱ در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه دارد. جهش‌های آلل‌های E₂، به‌ویژه در بیماران ژاپنی، موجب یک ناهنجاری ویژه کلوی موسوم به گلوومرولوپاتی لیپوپروتینی^۲ می‌شود که با ترومبوزهای لیوپروتینی در گلوومرول و گشادشدگی مویرگ‌ها همراه است.

نفرواسکلروز ناشی از فشارخون بالا

فشارخون سیستمیک بالای کنترل نشده موجب آسیب دائمی کلیه‌ها در قریب به ۶ درصد بیماران دارای فشارخون بالا می‌شود. تقریباً در ۲۷ درصد بیماران مبتلا به بیماری کلوی مرحله انتهایی^۳، فشارخون بالا علت اصلی بیماری است. اگرچه رابطه آشکاری بین شدت و طول مدت فشارخون بالا و خطر آسیب عضو انتهایی^۴ وجود ندارد، اما شیوع نفرواسکلروز ناشی از فشارخون بالا در سیاهپوستان آمریکا ۵ برابر بیش از سفیدپوستان است. آلل‌های ایجادکننده خطر با APOLI مرتبط هستند که ژن کارکردی برای آپولیپروتین LI است و در سلول‌های پادار بیان می‌شود و به‌طور عمده افزایش بار بیماری مرحله نهایی کلیه را در میان سیاهپوستان آمریکا توجیه می‌کند. عوامل خطر ساز همراه با پیشرفت به سمت بیماری کلوی مرحله پایانی کلیه شامل سن بالا، جنس مذکر، نژاد، استعمال دخانیات، کلسترول بالای خون، مدت ابتلا به فشارخون بالا، کم‌وزنی موقع تولد، و آسیب قلبی کلوی است. بیوپسی کلیه در بیماران مبتلا به فشارخون بالا، میکروهماچوری و پروتئینوری متوسط، نشان‌دهنده آرتریولواسکلروز، نفرواسکلروز مزمن، و فیبروز بینابینی بدون رسوبات ایمنی (شکل ۲۱-۶۲e) است. امروزه،

معمولاً نفرواسکلروز مزمن را می‌توان بدون نیاز به بیوپسی و با توجه به یک شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی، آزمایش تجزیه ادرار، و بعضی آزمایشات سرولوژیک، تشخیص داد. درمان فشارخون بالا، بهترین راه پیشگیری از نارسایی پیشرونده کلیه است و اغلب راهکارها توصیه می‌کنند در صورت ابتلای قلبی به دیابت یا بیماری کلیه، درمان بیماری، مبتنی بر پایین آوردن سطح فشارخون به کمتر از ۱۳۰/۸۰ میلی‌مترجیوه باشد. در صورت وجود بیماری کلیه، در اغلب بیماران درمان ضد فشارخون بالا با دو دارو، که به‌طور کلاسیک شامل یک دیورتیک تیازیدی و یک مهارکننده ACE است، شروع می‌شود؛ اغلب بیماران نیاز به سه دارو پیدا خواهند کرد. شواهد محکمی در دست است که نشان می‌دهد در صورت شروع درمان با مهارکننده‌های ACE در سیاهپوستان آمریکایی مبتلا به نفرواسکلروز می‌توان میزان افت عملکرد کلیوی آنها را مستقل از اثر بر فشارخون سیستمیک، کاهش داد. تشدید بدخیم فشارخون بالا به‌ویژه در صورت وجود اسکلودرمی یا مصرف کوکائین، می‌تواند نفرواسکلروز مزمن را عارضه‌دار کند (شکل ۲۴-۶۲e). استرس همدینامیک فشارخون بالای بدخیم منجر به نکروز فیبرینوئید عروق خونی کوچک، میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک، آنالیز ادرار نفریتیک، و نارسایی حاد کلیه می‌شود. نارسایی کلیه، درد قفسه سینه، یا ادم پای^۵، به عنوان یک اورژانس فشارخون درمان می‌شود. پایین آوردن فشارخون به میزان اندکی، اغلب موجب کاهش فوری در GFR می‌شود که با تخفیف آسیب عروقی و برقراری مجدد مکانیسم خودتنظیمی تون عروق خونی، بهتر می‌شود.

آمبولی گسترده

بیماران سالمندی که گرفتار عوارض بالینی آترواسکلروز هستند گاهی اوقات به‌طور خود به‌خودی یا به‌طور شایع‌تر، به دنبال اقدامات داخل عروقی مانند دستکاری آئورت، و یا مصرف داروهای ضد انعقادی سیستمیک، کریستال‌هایی از کلسترول را به درون گردش خون رها می‌کنند. آمبولی‌های خودبه‌خودی ممکن است نمایشی حاد، تحت حاد یا بی‌سر و

1- Atherogenic

2- Lipoprotein Glumerulopathy

3 - End-stage

4- End-organ

5- Papilledema

گروه‌های گراتینین که در بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری داسی SS رخ می‌دهد، عملکرد کلیوی بیش از واقع تخمین زده شود. تداوم بیماری انسدادی عروق در کلیه‌ها تا دهه ۲ یا ۳ زندگی منجر به درجات مختلفی از نارسایی کلیه می‌شود و بعضی از بیماران سرانجام، کارشان به دیالیز می‌کشد. درمان بر کاهش دفعات بروز بحران‌های دردناک و تجویز مهارکننده‌های ACE به امید به تعویق انداختن افت پیشرونده عملکرد کلیوی متمرکز است. در آن دسته از بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل که پیوند دریافت می‌کنند میزان بقای کلیه پیوند شده با میزان آن در سیاهپوستان آمریکایی جمعیت عمومی دریافت‌کنندگان پیوند قابل مقایسه است.

میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک^۷

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک^۸ (TTP) و سندرم همولیتیک - اورمیک^۹ (HUS) نمایانگر طیفی از میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک هستند در TTP و HUS مشخصات عمومی از جمله پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، آنمی همولیتیک، تب، نارسایی کلیه، و اختلالات عصبی مشترک هستند. در صورتی که بیماران به‌ویژه کودکان شواهد بیشتری از آسیب کلیوی داشته باشند بهتر است به آن HUS گفته شود. در بزرگسالان مبتلا به بیماری عصبی TTP مطرح است. در بزرگسالان، اغلب آمیخته‌ای از هر دو حالت وجود دارد و به همین علت اغلب به آن TTP/HUS گویند. در بررسی بافت کلیه، شواهدی مبنی بر آندوتلیوز مویرگی گلودرولی^{۱۰} همراه با ترومبوزهای پلاکتی، آسیب دیواره مویرگی، و تشکیل ماده فیبرینی درون و پیرامون گلودرول‌ها، وجود دارد (شکل ۲۳-۶۲e). این یافته‌های بافتی به آنچه که در پرده اکلامپسی / HELLP (همولیز، افزایش آنزیم‌های کبد، و سندرم تعداد کم پلاکت)،

۱- (کبودی شبکه مانند قرمز آبی ناشی از سرما)

2 - Hollenhorst plaques

3- Focal segmental glomerulosclerosis

۴- دفع آئوزینوفیل از ادرار

5- Tissue fixation

6- Hyposthenuria (نا توانی در تشکیل ادرار با اسمولاریته بالا)

7- Thrombotic Microangiopathies

8 - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

9- Hemolytic-Uremic Syndrome

10- Glomerular capillary endotheliosis

صدا داشته باشند. آمبولی‌های نامنظم که در گردش خون میکروسکوپی گیر افتاده‌اند، موجب آسیب ایسکمیک می‌شوند که منجر به یک واکنش التهابی می‌شود. بسته به محل پلاک‌های آترواسکلروتیک که این تکه‌های کلسترول را رها می‌کنند، ممکن است شاهد حملات ایسکمیک گذرای مغزی، لویدور تیکولاریس^۱ در اندام‌های تحتانی، پلاک‌های هولن هورست^۲ در شبکه به همراه کاهش میدان دید، نکروز انگشتان پا، و آسیب مویرگی گلودرولی حاد منتهی به گلودرولواسکلروز قطعه‌ای کانونی باشیم^۳ که گاهی با هم‌چوری، پروتئینوری خفیف، و از بین رفتن کارکرد کلیوی همراه است و به‌طور تیپیک طی چند سال پیشرفت می‌کند. بیماران گاهی تب، آئوزینوفیلی، یا آئوزینوفیلوری^۴ پیدا می‌کنند. بیوپسی پوستی ناحیه گرفتار، ممکن است تشخیص را قطعی کند. از آنجا که تثبیت بافتی^۵ موجب حل شدن کلسترول می‌گردد، به‌طور تیپیک تنها می‌توان شاهد شکاف‌های باقیمانده و دوکوز در عروق درگیر بود (شکل ۲۲-۶۲e). درمانی برای رفع انسداد ناشی از آمبولی وجود ندارد و استروئیدها نیز نمی‌توانند کمکی در این زمینه کنند. کنترل فشارخون و چربی‌ها و توقف استعمال دخانیات، معمولاً جهت پیشگیری توصیه می‌شوند.

بیماری سلول داسی شکل

گرچه افراد واجد هموگلوبین SA معمولاً بدون علامتند، ولی اکثر آنها به دلیل انفارکتوس تحت‌بالبینی ناحیه مدولای کلیه دچار هیپوستنوری^۶ می‌شوند که این امر آنها را مستعد از دست رفتن آب بدن می‌کند. صفت داسی شیوع بالایی غیرقابل انتظاری در میان سیاهپوستان آمریکایی که دیالیز می‌شوند دارد. بیماران مبتلا به بیماری هموزیگوت سلول داسی SS، دچار بیماری انسداد عروقی مزمن در بسیاری از اعضای بدن می‌شوند. پلیمرهای اکسیژن زوده هموگلوبین SS، شکل گلبول‌های قرمز را بر هم می‌زنند. این سلول‌ها با اتصال به آندوتلیوم باعث انسداد عروق خونی کوچک و در نتیجه بحران‌های سلول داسی شکل دردناک و مکرر در طول زمان می‌شوند. انسدادهای عروقی در کلیه موجب فشارخون بالای گلودرولی، FSGS، نفروت بینابینی، و انفارکتوس کلیوی همراه با هیپوستنوری، هم‌چوری میکروسکوپی، و حتی هم‌چوری آشکار می‌شوند؛ بعضی از بیماران نیز با ابتلا به MPGN تظاهر می‌کنند. ممکن است به علت افزایش ترشح

گروه تبادل جزوات پزشکی

نیز ادامه می‌یابد و حتی در بیماران مقاوم، ممکن است تعویض دو بار در روز کمک‌کننده باشد. اغلب بیماران به پلاسمافرز روزانه ظرف ۲ هفته پاسخ می‌دهند. از آنجا که *TTP/HUS* اغلب یک اساس خودایمنی دارد، توصیه می‌شود در بیماران دچار شعله‌وری از اسپلنکتومی، استروئیدها، داروهای سرکوبگر ایمنی، بورترزومیب، یا ریتوکسیماب، که یک آنتی‌بادی ضد CD20 است، استفاده شود. بیماران مبتلا به *HUS* دوران کودکی ناشی از اسهال عفونی را نباید تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار داد، زیرا به نظر می‌رسد آنتی‌بیوتیک‌ها موجب تشدید رها سازی توکسین شوند و اسهال معمولاً خود به خود بهبود می‌یابد. در کودکان مبتلا به *HUS* پس از اسهال هیچ مداخله‌ای بر درمان حمایتی برتری ندارد.

سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (به فصل ۳۷۹ مراجعه کنید)

ملاحظات جهانی

سندرم‌های مرتبط با بیماری عفونی

تعدادی از بیماری‌های عفونی با ایجاد پاسخ ایمنی به‌عنوان جزئی از یک واکنش سیستمیک یا عفونت مستقیم بافت کلیه، موجب آسیب مویرگ‌های گلوبرولی می‌شوند. رسوبات ایمنی در گلوبرولی‌ها نشانه این پاسخ ایمنی بوده و با آسیب رساندن به کلیه باعث هماچوری و پروتئینوری متوسط می‌شوند. شیوع بالای بسیاری از این بیماری‌های عفونی در کشورهای توسعه نیافته سبب شده است که بیماری کلیوی ناشی از عفونت شایع‌ترین عامل گلوبرولونفریت در بسیاری از بخش‌های جهان باشد.



گلوبرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی این شکل از گلوبرولونفریت یکی از عوارض کلاسیک عفونت استرپتوکوکی است. این بیماری پیش از این در بخش مربوط به سندرم‌های نفریتیک حاد بررسی شده است.

آندوکاردیت باکتریایی تحت حاد درمان آسیب کلیوی ناشی از باکتری می‌پایدار بدون وجود یک جسم خارجی،

فسارخون بالای بدخیم، و سندرم آنتی فسفولیپید، دیده می‌شود شباهت دارد. *TTP/HUS* را می‌توان در بارداری در مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی یا کینین، در مصرف OKT₃ جهت جلوگیری از رد پیوند در بیماران کلیوی دریافت‌کننده پیوند، مصرف مهارکننده‌های کلسینورین از جمله سیکلوسپورین و تاکرولیموس یا در بیمارانی که از داروهای ضد پلاکتی مثل تیکلوپیدین و کلوپیدوگرل استفاده می‌کنند، یا به دنبال عفونت HIV نیز مشاهده کرد.

اگرچه هیچ‌گونه اتفاق نظری در مورد اینکه این بیماران تا چه میزانی پاتوفیزیولوژی مشترک نهایی دارند وجود ندارد، با این حال دو گروه کلی از بیماران شناخته شده‌اند: *HUS* کودکان همراه با اسهال خونریزی‌دهنده روده‌ای (انتروهموژائیک) و *TTP/HUS* در بزرگسالان. *HUS* کودکان تحت تأثیر یک توکسین که از *O157:H7 E. Coli* و گاهی از شیکلادیسانتیه آزاد می‌شود، ایجاد می‌شود. این توکسین شیکا (ورو توکسین) به‌طور مستقیم موجب آسیب اندوتلیوم‌ها، آنتروسیت‌ها، و سلول‌های کلیوی می‌شود و منجر به آپوپتوز، تجمع پلاکتی، و همولیز درون رگی از طریق اتصال به گیرنده‌های گلیکولیپیدی (Gb3) می‌شود. کودکان در مقایسه با بزرگسالان گیرنده‌های بیشتری در طول آندوتلیوم دارند. این توکسین شیکا تولید آندوتلیالی *ADAMTS13* را مهار می‌کند. در موارد خانوادگی *TTP/HUS* بزرگسالان، یک کمبود ژنتیکی در متالوپروتئاز *ADAMTS13* که مولتی‌مرهای بزرگ فاکتور فون ویلبراند^۱ را می‌شکافد، دیده می‌شود. در نبود *ADAMTS13*، این مولتی‌مرهای بزرگ موجب تجمع پلاکتی و همولیز درون رگی می‌شوند. در بسیاری از موارد تک‌گیر^۲ *TTP/HUS* در بزرگسالان، یک آنتی‌بادی ضد *ADAMTS13* یافت می‌شود اما در همه موارد این موضوع صادق نیست؛ بیماران زیادی آنتی‌بادی‌هایی ضد گیرنده ترومبواسپوندين^۳ روی سلول‌های آندوتلیال خاص در رگ‌های کوچک دارند یا سطح مهارکننده فعال‌ساز پلاسمینوژن یک (*PAI-1*) در آنها بالا است. برخی از کودکان که دچار کمبودهایی در پروتئین کمپلمان هستند *HUS* آتیپیک (*aHUS*) را بروز می‌دهند که این دسته را می‌توان با پیوند کبد درمان کرد. درمان *TTP/HUS* بزرگسالان، پلاسمافرز روزانه است که می‌تواند حیات بخش باشد. پلاسمافرز تا بالا رفتن سطح پلاکت‌ها انجام می‌شود، اما در صورت شعله‌ور شدن بیماری بعد از اصلاح شمارش پلاکتی

1 - Von villebrand's factor

2 - sporadic

3 - Thrombospondin

صرف نظر از علت آن، احتمالاً همانند درمان آندوکاردیت است. این بیماری نیز در قسمت «سندرم‌های نفریتیک حاد» مورد بررسی قرار گرفته است.

ویروس نقص ایمنی انسانی^۱ - بیماری کلیوی یکی از عوارض مهم بیماری HIV است، خطر ایجاد بیماری کلیوی مرحله نهایی در سیاهپوستان آمریکایی مبتلا به عفونت HIV بسیار بیشتر از سفیدپوستان مبتلاست. حدود ۵۰٪ از بیماران دچار عفونت HIV همراه با بیماری کلیوی در بیوپسی نفروپاتی ناشی از HIV^۲ (HIVAN) دارند. ضایعه موجود در HIVAN و FSGS است. به طور مشخص، نشان دهنده گلودرولوپاتی فروخواهنده^۳ همراه با تورم سلول‌های اپیتلیال احشایی، اتساع میکروکیستی لوله‌های کلیوی، و انکلوژیون‌های لوله‌ای - رتیکولی است. سلول‌های اپیتلیال کلیوی، ویروس HIV تکثیرشونده را بیان می‌کنند، اما پاسخ‌های ایمنی میزبان نیز در بیمارایی نقش دارند. مواردی از، MPGN و DPGN نیز گزارش شده‌اند که در سفیدپوستان HIV مثبت و در بیماران دچار عفونت همزمان با هپاتیت B و C، شایع تر هستند. TTP ناشی از HIV نیز گزارش شده است. ضایعات کلیوی دیگر شامل DPGN، نفروپاتی IgA، و MCD هستند. ممکن است جهت افتراق بین این ضایعات بیوپسی کلیه اندیکاسیون یابد.

بیماران مبتلا به HIV دچار FSGS، به طور تیپیک با هیپوآلبومینمی و پروتئینوری در حد نفروتیک مراجعه می‌کنند، اما بر خلاف دیگر علل سبب‌شناختی سندرم نفروتیک، فشارخون بالا، ادم، یا هیپرلیپیدمی در آنها شایع نیست. سونوگرافی کلیه نیز نشان دهنده کلیه‌هایی اکوژن و بزرگ است هرچند در بعضی از بیماران عملکرد کلیه به سرعت دچار افت می‌شود. درمان با مهارکننده سیستم رنین - آنژیوتانسین موجب کاهش پروتئینوری می‌شود. درمان مؤثر ضد رتروویروس، هم برای بیمار و هم برای کلیه سودمند است و بقای بیماران مبتلا به HIV دچار بیماری مزمن کلیوی (CDK) یا بیماری کلیوی مرحله نهایی را بهبود می‌بخشد. در بیماران مبتلا به HIV که تحت درمان نیستند حضور HIVAN اندیکاسیونی برای شروع درمان بیماری است. به دنبال شناسایی درمان ضد رتروویروسی، بقای بیماران مبتلا به HIV تحت دیالیز به طور چشمگیری افزایش یافته است. پیوند کلیه در بیماران مبتلا به HIV که

بار ویروس در آنها غیرقابل شناسایی است یا سابقه عفونت‌های فرصت‌طلب ندارند باعث میزان بقای بیشتری نسبت به دیالیز می‌شود. پس از پیوند میزان بقای بیمار و پیوند مشابه با جمعیت کلی پیوندی‌هاست با این تفاوت که وازنش پیوند بیشتر است.

هپاتیت B و C بیماران مبتلا به طور تیپیک با هم‌چوری میکروسکوپی، پروتئینوری در طیف غیرنفروتیک یا طیف نفروتیک، و فشارخون بالا تظاهر می‌یابند. همراهی نزدیکی میان عفونت هپاتیت B و پلی‌آرتریت ندوزا^۴ وجود دارد و به طور معمول واسکولیت در ۶ ماه نخست پس از عفونت ظاهر می‌شود. تظاهرات کلیوی شامل آنوریسم‌های شریان کلیوی، انفارکتوس کلیوی، و جوشگاه‌های ایسکمیک است. درعوض، حالت ناقلی هپاتیت B می‌تواند موجب MGN یا MPGN شود که اولی در کودکان و دومی در بزرگسالان شایع تر است. بافت‌شناسی کلیه از MGN ایدیوپاتیک یا MPGN تیپ I غیرقابل افتراق است. آنتی‌ژن‌های ویروسی در رسوبات کلیوی یافت می‌شوند. در حال حاضر طرح درمانی مناسبی در دست نیست، اما بعضی مطالعات محدود، نشان می‌دهد اینترفرون α -2b و لامیوودین تا اندازه‌ای مؤثر هستند. پیش‌آگهی در کودکان خوب است به طوری که ۶۵-۶۰ درصد آنها طی ۴ سال خود به خود بهبودی پیدا می‌کنند. بر عکس، ۳۰ درصد بزرگسالان دچار نارسایی کلیه هستند و ۱۰ درصد آنها طی ۵ سال بعد از تشخیص، دچار نارسایی کلیه می‌شوند.

تا ۳۰ درصد مبتلایان به هپاتیت مزمن C در جاتی از تظاهرات کلیوی را دارند. بیماران اغلب با کرایوگلوبولینمی مختلط نوع دو، سندرم نفروتیک، هم‌چوری میکروسکوپی، اختلال در تست‌های عملکرد کبد، کاهش سطح C₃، آنتی‌بادی ضد HCV، و وجود RNA ویروسی در خون، مراجعه می‌کنند. ضایعات کلیوی شایع تر به ترتیب کاهش شیوع شامل گلودرولونفریت کرایوگلوبولینمیک^۵، MGN و MPGN نوع I است. درمان با اینترفرون پگایلاته و ریباویرین به طور تیپیک جهت کاهش بار ویروسی به کار می‌رود.

1- Human Immunodeficiency Virus

2- HIV- associated nephropathy

3- Collapsing Glomerulopathy

4- Polyarteritis Nodosa

5- Crayoglobulinemic glomerulonephritis

ویروس‌های دیگر عفونت‌های دیگر ویروسی گاهی با ضایعات گلودرولی همراه هستند، اما علت و اثر آنها به خوبی ثابت نشده است. این عفونت‌های ویروسی و ضایعات گلودرولی ناشی از آنها عبارت‌اند از: ویروس سیتومگال که عامل MPGN است؛ آنفلوآنزا و بیماری ضد GBM؛ سرخک و گلودرولونفریت تکثیرشونده درون رگی، همراه با وجود آنتی‌ژن سرخکی در قوس‌های مویرگی و مزانژیم؛ پاروویروس که موجب گلودرولونفریت مزانژیوپرولیفراتیو یا پرولیفراتیو یا FSGS خفیف می‌شود؛ اورپون و گلودرولونفریت مزانژیال تکثیرشونده؛ ویروس اپشتین بار که عامل MPGN، نفریت تکثیرشونده منتشر، یا نفروپاتی IgA است؛ تب هموراژیک دانگ (dengue) که عامل گلودرولونفریت تکثیرشونده درون رگی است؛ و ویروس کوکساکسی که عامل گلودرولونفریت کانونی و یا DPGN است.

سیفلیس سیفلیس ثانویه، با بثورات جلدی و علائم عمومی (constitutional)، چند هفته تا چند ماه پس از ظهور شانکر بروز می‌کنند و گاهی با سندرم نفروتیک ناشی از MGN که توسط رسوبات ایمنی زیراپیتلیومی حاوی آنتی‌ژن‌های تروپونمایی ایجاد می‌شود، تظاهر می‌کند. ضایعات نادر دیگری مانند نفریت سیفلیسی هم توصیف شده‌اند. تشخیص بیماری با آزمایشات تروپونمایی و غیر تروپونمایی از نظر وجود تروپونما پالیدوم^۱، تأیید می‌شود. ضایعه کلیوی به درمان با پنی‌سیلین یا در صورت آلرژی به آن، یک داروی جایگزین، جواب می‌دهد. انجام آزمایشات اضافی دیگر برای بررسی STD^۲ ها، جزء مهمی از دستورالعمل درمانی است.

جذام با وجود برنامه‌های قاطع ریشه‌کنی، سالانه تقریباً ۴۰۰,۰۰۰ مورد جدید جذام در جهان بروز می‌کند. در افرادی که ضایعات پوستی متعدد همراه با فقدان حس در نواحی عفونی دارند، اسمیر پوستی بهترین راه تشخیص است (معیارهای WHO) و نشان‌دهنده وجود عفونت با تعداد کم^۳ و یا تعداد فراوان باسیل است. عفونت جذام توسط مایکوباکتریوم لپرا^۴ ایجاد می‌شود و آن را براساس معیارهای Ridley-Jopling می‌توان به چند دسته تقسیم کرد که عبارت‌اند از: توبرکلویید، توبرکلویید حد واسطه^۵، لپروماتوز میانه - حد واسطه^۶، و لپروماتوز حد واسطه و لپروماتوز. درگیری

کلیه در بیماری جذام به کمیت باسیل‌ها در بدن بستگی دارد و کلیه یکی از ارگان‌های هدف در زمان جایگیری^۷ احشایی است. در بعضی گزارش‌ها، تمام موارد لپروماتوز حد واسطه و لپروماتوز جذام، دارای اشکال مختلفی از درگیری کلیوی بوده‌اند که شامل FSGS، گلودرولونفریت مزانشیمی تکثیرشونده، یا آمیولیئیدوز کلیوی است و ضایعات کلیوی DPGN و MPGN شیوع بسیار کمتری دارند. درمان می‌تواند موجب فروکش کردن عفونت در بیماری کلیوی شود.

مالاریا سالانه حدود ۵۰۰-۳۰۰ میلیون مورد بروز مالاریا در سراسر جهان روی می‌دهد و کلیه به‌طور شایعی در آن گرفتار می‌شود. گلودرولونفریت به دلیل کمپلکس‌های ایمنی حاوی آنتی‌ژن‌های مالاریا که در گلودرول کاشته می‌شوند، بروز می‌کند. در مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم، پروتئینوری خفیف با رسوبات زیر اندوتلیومی، رسوبات مزانژیال، و گلودرولونفریت مزانژیال تکثیرشونده همراهی دارد و معمولاً با درمان برطرف می‌شود. در مالاریای ۴ به یک ناشی از عفونت پلاسمودیوم مالاریه، کودکان بیشتر مبتلا می‌شوند و درگیری کلیه شدیدتر است. پروتئینوری گذرا و هماچوری میکروسکوپی را می‌توان با درمان عفونت، برطرف کرد. با این حال، سندرم نفروتیک مقاوم در عرض ۳-۵ سال به سمت نارسایی کلیه پیشرفت می‌کند، و در کمتر از ۵۰ درصد بیماران به استروئید درمانی پاسخ می‌دهد. در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک، ضخیم‌شدگی دیواره‌های مویرگی گلودرولی با رسوبات زیر اندوتلیومی IgG، IgM و C₃ همراه با ضایعه پراکنده مامبرانوی تکثیرشونده دیده می‌شود. گلودرولونفریت مزانژیال تکثیرشونده گزارش شده به همراه پلاسمودیوم و یواکس یا پلاسمودیوم اوآل به‌طور تبیین‌کننده سیر خوش‌خیمی دارد.

شیستوزومیازیس شیستوزومیازیس بیش از ۳۰۰ میلیون نفر را در سراسر جهان مبتلا می‌کند و عمده درگیری آن در دستگاه ادراری و گوارشی است. گرفتاری گلودرولی بسته به

1- Treponema Pallidum

2- Sexually Transmitted Diseases

3- Paucibacillary

4- Mycobacterium Lepae

5- borderline

6- mid-borderline

7- localization

غالب بیماری کلیه پلی کیستیک (ADPKD) شایع ترین بیماری تک ژنی تهدیدکننده حیات است که ۱۲ میلیون نفر در کل جهان به آن مبتلا هستند. نوع اتوزوم مغلوب بیماری کلیه پلی کیستیک (ARPKD) نادر تر است ولی کودکان را درگیر می کند. کیست های کلیه اغلب به صورت طیفی وسیع از بیماری های سندرمی مشاهده می شوند. طبق مطالعات اخیر مشخص شده است که نقص در ساختار یا عملکرد مژک های اولیه می توانند زمینه ساز این گروه از بیماری های ژنتیکی باشند که در مجموع سیلیوتاتی^۳ ها نامیده می شوند (جدول ۱-۳۳۹).

بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزوم غالب

سبب شناسی و پاتوژنز (شکل ۱-۳۳۹) مشخصه ADPKD تشکیل پیش رونده کیست هایی است که با سلول های اپیتلیال مفروش شده اند. اگرچه کیست ها تنها در ۵ درصد لوله های کلیوی ایجاد می شوند، اما رشد بیش از حد این کیست ها در نهایت سبب از بین رفتن بافت های طبیعی احاطه کننده آنها و عملکرد کلیوی می شود. نقایص سلولی در ADPKD که مدت ها است شناسایی شده اند عبارت اند از افزایش تکثیر سلولی و ترشح مایع، کاهش تمایز سلولی، و ماتریکس خارج سلولی غیر طبیعی. ADPKD در اثر جهش در ژن های *PKD1* و *PKD2* به وجود می آید که به ترتیب پلی سیستین یک (*PC1*) و پلی سیستین دو (*PC2*) را رمزگذاری می کنند. *PC1* یک پروتئین بزرگ با ۱۱ قسمت تراغشایی^۴ است که مشابه یک گیرنده دوتایی G پروتئین عمل می کند. *PC2* یک پروتئین با شش قسمت تراغشایی با نفوذ پذیری نسبت به کلسیم است که از نظر ساختاری به خانواده گیرنده بالقوه گذرای (TRP)^۵ کانال کاتیونی تعلق دارد. *PC1* و *PC2* به میزان زیادی به روی تمامی بافت ها و اعضای بدن بیان می شوند. بیان *PC1* در حین تکامل زیاد است و در بزرگسالان کم است در حالی که بیان *PC2* به نسبت پایدار است. *PC1* و *PC2* بر روی مژک اولیه که یک ساختار موم مانند در رأس غشای سلول است، غشاهای سلولی و اتصالات بین سلول های اپیتلیوم لوله ای وجود دارند. نقایص موجود در مژک های اولیه با طیف وسیعی از بیماری های

سویه خاص شistosوزومیازیس تغییر می کند؛ در این بین شistosوزوما مانسونی^۱ بیش از بقیه با بیماری بالینی کلیه همراه است و ضایعات گلومرولی را می توان به صورت زیر تقسیم بندی کرد: کلاس I شامل گلومرولونفریت مزانژیال تکثیر شونده، کلاس II شامل گلومرولونفریت تکثیر شونده برون مبرگی، کلاس III شامل گلومرولونفریت ممبرانو تکثیر شونده، کلاس IV شامل گلومرولونفریت کانونی قطعه ای، و کلاس V شامل آمیلوئیدوز است. کلاس I-II اغلب با درمان عفونت، فروکش می کنند، اما ضایعات کلاس III و IV همراه با رسوبات ایمنی IgA هستند و با وجود درمان ضد انگلی و یا سرکوبگر ایمنی به پیشروی خود ادامه می دهند.

انگل های دیگر درگیری کلیه در عفونت توکسوپلاسمایی نادر است. در صورت وقوع، بیماران مبتلا، با سندرم نفروتیک مراجعه می کنند و تصویر بافت شناختی MPGN دارند ۵۰ درصد مبتلایان به لیشمانیوز، پروتئینوری خفیف تا متوسط و هماچوری میکروسکوپی خواهند داشت اما نارسایی کلیوی نادر است. در بیوپسی کلیه، DPGN، MGN و گلومرولونفریت مزانژیال تکثیر شونده حاد همگی را می توان مشاهده کرد. فیالاریازیس^۲ و تریشینوز توسط نماتودها ایجاد می شوند و گاهی با درگیری گلومرول ها منجر به پروتئینوری، هماچوری و ضایعات متنوع بافت شناسی می شود، و به طور مشخص با ریشه کن کردن عفونت بهبود می یابد.

۳۳۹

بیماری کلیه پلی کیستیک و سایر اختلالات ارثی رشد و تکامل لوله

Jing Zhou, Martin R. Pollak

- | | |
|-------------------------------------------------------------|------------------|
| 1- Schistosoma Mansonii | 2- Filariasis |
| 3- Cillioopathy | 4- transmembrane |
| 5- Transient Receptor Potential (TRP) cation channel family | |

بیماری های کلیه پلی کیستیک گروهی از اختلالات ژنتیکی ناهمگون و از علل اصلی نارسایی کلیه هستند. نوع اتوزوم

جدول ۱-۳۳۹				
بیماری‌های توارثی که به‌طور معمول با یک فنوتیپ کیستیک همراه هستند				
بیماری	نحوه توارث	ناهنجاری‌های کلیوی	سایر ویژگی‌های بالینی	ژن‌ها
ADPKD	AD	کیست‌هایی در ناحیه قشر و مدولا	کیست‌هایی در کبد و پانکراس، فشارخون بالا، خون‌ریزی ساب آراکنوئید	PKD1, PKD2
ARPKD	AR	کیست‌های مجاری دیستال و جمع‌کننده ادرار	در موارد شدید اولیگوهایدرآمنیوس، فشارخون بالا، کلاتریت صعدی، فیبروز صعدی	PKHD1
کیست‌های مدولاری کلیه	AD	کلیه‌های فیبروتیک کوچک، کیست‌های مدولا	در بزرگسالان، نفرس	MCKD1, MCKD2/UMOD
نفرونوفتیزیس	AR	کلیه‌های کوچک فیبروتیک، کیست‌های مدولا	تاخیر رشد، کم‌خونی (از دست رفتن بینایی، فیبروز کبد، آناکسی مستحجه‌ای در صورت همراهی با سندرمی دیگر)	NPHP1-4, IQCB1, CEP290, GLIS2, PRGRIP1L, NEK8, SDCCAG8, TMEM67, TTC21B
سندرم سنپورلوکن	AR	کیست‌های کلیوی	نفرونوفتیزیس فرم نوجوانان و آماروزیس لبر	NPHP1-6, SDCCAG8
آماروزیس مادرزادی لبر	AR	کیست‌های کلیوی	اختلال بینایی در سال اول زندگی، رتینوپاتی پیگمانته	(GUCY2D, RPE65, LCA3-14, LCA10, CEP290) شامل
سندرم مکل - گروبر	AR	کیست‌های ناحیه قشر و مدولا	ناهنجاری‌های CNS، پلی‌داکتیلی، نقایص مادرزادی قلب	MKS1, TMEM216, TMEM67, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A, TCTN2, B9D1, B9D2, NPHP3
سندرم باروت - بیدل	AR	کیست‌های کلیوی	چاقی، پلی‌داکتیلی، رتینیت پیگمنتوزا، آنوسمی، نقایص قلبی مادرزادی، عقب‌ماندگی ذهنی	BBS1, 2, ARL6, BBS4, 5, MKKS, BBS7, TTC8, BBS9, 10, TRIM32, BBS12, MKS1, CEP290, C2ORF86, MKS1, تعدیل‌کننده‌های MKS3, CCDC28B

ادامه جدول ۱-۳۹۹ بیماری‌های توارثی که به طور معمول با یک فنوتیپ کیستیک همراه هستند			
OFD1	ناهنجاری‌های دهانی، صورت، و انگشتان؛ اختلالات CNS؛ بیماری کیستیک کلیه؛ وابسته به X که در جنس مرد کشنده است، دیسکینزی اولیه مژک	کیست‌های کلیوی	AR سندرم دهانی - صورتی - انگشتی نوع یک
IFT80	دیس پلازی اسکلتی، بدشکلی‌های قفسه سینه، پلی‌داکتیلی، کیست‌های کلیوی، رتینیت پیگمنتوزا	کیست‌های کلیوی	AR دیس پلازی کرانیوآکتودرمی (سندرم سین‌برنر)
TSC1,TSC2	آنژیوبومولیوم‌ها، کارسینوم سلول کلیوی، آنژیوفیروم صورتی، هامارتوم‌های CNS	کیست‌های کلیوی	AD توبروس اسکروزیس
VHL	کارسینوم سلول کلیوی، آنژیوبوم ششک، هامارتوم‌های CNS، فتوکروموسیتوم	کیست‌های کلیوی	AD بیماری فون هیل لندو

Leber's congenital amaurosis

کیستیک (CFTR) مشخص شده است. یک فرضیه این است که از دست رفتن عملکرد مژکی PC1 و PC2 سبب کاهش پیام‌رسانی کلسیم و در نتیجه افزایش فعالیت آدنیلیل سیکلاز و کاهش فعالیت فسفودی استراز می‌شود که آن نیز به نوبه خود سبب افزایش cAMP سلولی می‌شود. افزایش cAMP فعالیت پروتئین کیناز A را از بین سایر عوامل برمی‌انگیزد و به نوبه خود با انگیزش تکثیر سلولی و ترشح مایع از خلال کانال‌های کلرید و آکواپورین سلول‌های مفروش‌کننده کیست در کلیه‌های ADPKD سبب رشد کیست می‌شود.

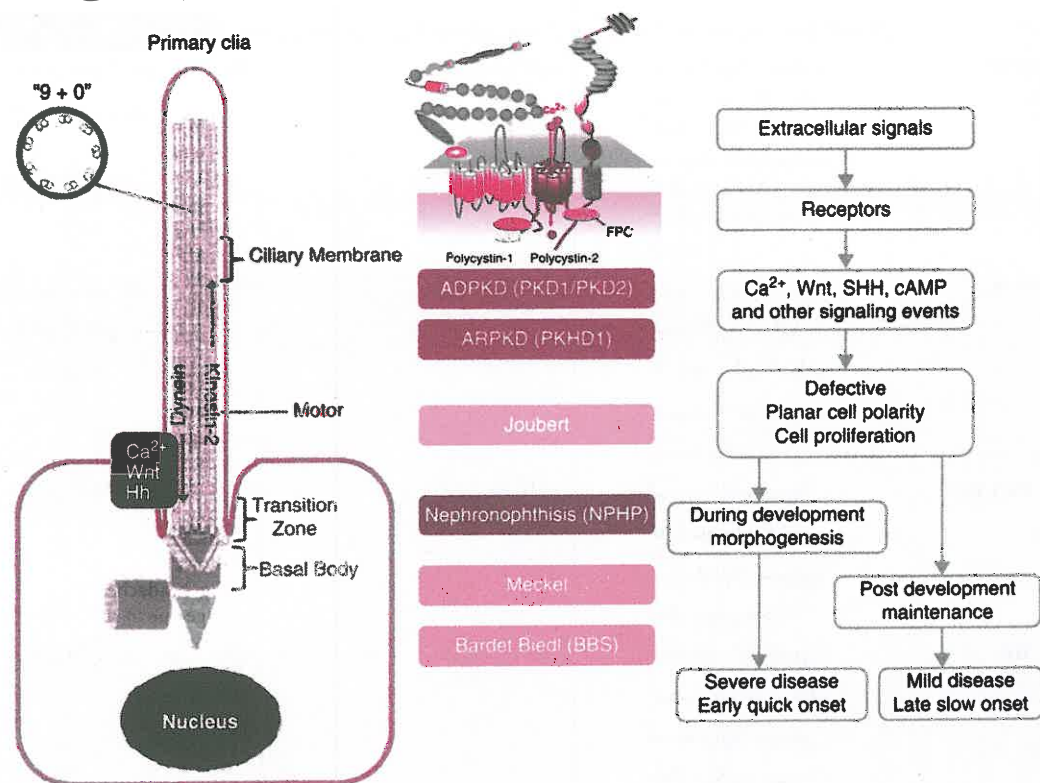
ملاحظات ژنتیکی ADPKD به صورت یک

صفت اتوزوم غالب با نفوذ کامل به ارث می‌رسد ولی بیان آن متغیر است. این بیماری همه

گروه‌های نژادی در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و میزان تخمینی شیوع آن $\frac{1}{1000}$ تا $\frac{1}{400}$ است. تنها نیمی از بیماران مبتلا به ADPKD طی دوران زندگی از نظر بالینی



انسانی مرتبط هستند که در مجموع سیلیوپاتی نامیده می‌شوند. شایع‌ترین فنوتیپ مشترک در میان بسیاری از سیلیوپاتی‌ها کیست‌های کلیه هستند. PC1 و PC2 از طریق دنباله‌های انتهایی خود به یکدیگر متصل می‌شوند تا یک کمپلکس کانال - گیرنده به وجود آورند و عملکرد یکدیگر را تنظیم نمایند. کمپلکس پروتئین PC1/2 مانند یک حسگر مکانیکی یا شیمیایی عمل می‌کند و پیام‌رسانی کلسیم و پروتئین G را تنظیم می‌کند. این کمپلکس همچنین ممکن است به طور مستقیم تنظیم تعدادی از عملکردهای سلولی از جمله چرخه سلولی، فعالیت اسکلت سیتوپلاسمی، قطبیت دووجهی سلولی (PCP)، و مهاجرت سلولی را به عهده داشته باشد. نقش کمپلکس پروتئینی PC1/2 در تنظیم تعدادی از مسیرهای پیام‌رسانی از جمله Wnt، هدف راپاماسین در پستانداران (mTOR)، STAT3، cMET، فسفوانوزیتید سه کیناز (PI3K)/AKT، گیرنده دوتایی - پروتئین G (GPCR)، و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)، و همچنین جایگیری و فعالیت انتقال تراغشایی فیبروز



شکل ۱-۳۳۹. شمای پروتئین‌های بیماری کیستیک کلیه و بیماری مژک اولیه. چپ شمای مژک اولیه. مژک‌های اولیه از جفت‌های میکروتوبولی "۹+۰" ساخته شده‌اند. پروتئین‌ها توسط پروتئین کینزین دو به درون مژک منتقل می‌شوند و توسط دینئین از آن به بیرون منتقل می‌شوند. مژک در ناحیه انتقالی (transition zone) به بدنه اصلی متصل می‌شود. وسط. مکان‌شناسی پروتئین‌های بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزوم غالب (ADPKD) و بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزوم مغلوب (ARPKD) پلی‌سیستین یک، پلی‌سیستین دو، و فیبروسیتین / پلی‌دوکتین (FPC) نمایش داده شده‌اند. PC1 با سایر پروتئین‌ها از جمله اجزای BBSome و NPHP1 نیز برهم‌کنش دارد. PC2 و FPC هر دو با کینزین دو (KIF3A/B) برهم‌کنش دارند. قرارگیری پروتئین‌های بیماری در مژک، ناحیه انتقالی، و بدنه اصلی با رنگ مشخص شده‌اند. راست. مکانیسم‌های بالقوه بیماری ناشی از وقایع پیام‌رسانی با واسطه مژک.

جنینی موش‌هایی که ژن‌های *Pkd1* و *Pkd2* در آنها حذف شده است، مطرح می‌کند که انسان‌های هموزیگوت هم ممکن است از بین بروند و به همین دلیل از نظر بالینی تشخیص داده نشوند.

PKD1 از ۴۶ اگزون تشکیل شده است و قریب به ۵۲ کیلوبایت از ژنوم DNA را به خود اختصاص می‌دهد. این ژن یک نسخه حدود ۱۴ کیلوبایتی تولید می‌کند که پروتئین PC1 را با حدود ۴۳۰۰ اسیدآمینه رمزگذاری می‌کند. ترکیب ژن *PKD1* این‌گونه است که سه چهارم انتهای ۵' آن در شش مکان دیگر از کروموزوم ۱۶p مضاعف‌سازی شده‌اند و

تشخیص داده می‌شوند. ADPKD از نظر ژنتیکی هتروژن است. موقعیت نخستین ژن بیماری (*PKD1*) در سال ۱۹۸۵ در ناحیه ژن آلفاگلوبولین روی کروموزوم ۱۶p۱۳ تعیین شد و مکان دومین ژن بیماری (*PKD2*) در سال ۱۹۹۳ بر روی کروموزوم ۴q۲۱-q۲۳ تعیین شد. جهش‌های *PKD1* و *PKD2* به ترتیب مسؤول قریب به ۸۵ درصد و حدود ۱۵ درصد موارد ADPKD هستند. اگرچه بیماران دچار جهش‌های PDK2 ممکن است بیش از ۱۵ درصد باشند چون آنها به‌طور معمول بیماری بالینی خفیف‌تری دارند و در نتیجه ممکن است بیماری‌شان تشخیص داده نشود. مرگ

بسیاری از آنها نسخه‌های mRNA ای تولید می‌کنند که چالش مهمی در بررسی پزشکی ناحیه‌های مضاعف‌سازی شده محسوب می‌شود. *PKD2* یک کپی منفرد از ژن حاوی ۱۵ اگزون است که یک نسخه mRNA حدود ۵/۳ کیلوبایت تولید می‌کند و پروتئین PC2 را با ۹۶۸ اسیدآمینه رمزگذاری می‌کند. وجود چندین خانواده که دارای هیچ‌یک از ژن‌های *PKD1* یا *PKD2* نیستند مطرح‌کننده وجود ژن‌های دیگری در رابطه با ADPKD است. اگرچه تجزیه و تحلیل‌های دقیق وجود ژن سوم برای ADPKD را رد کرده‌اند.

در بیماران مبتلا به ADPKD همه سلول‌ها ناقل یک آلل جهش‌یافته دودمان‌زایا از *PKD1* یا *PKD2* هستند. با این حال کیست‌ها تنها گروه محدودی از نفرون‌ها را درگیر می‌کنند. تصور بر این است که منشأ کیست‌ها رشد دودمانی سلول‌های منفردی است که دچار جهش سوماتیک دیگری در آلل «طبیعی» ژن *PKD1* یا *PKD2* خود شده‌اند که «ضربه دوم» نامیده می‌شود. در مجموع شواهد موجود در مدل‌های موشی در حال حاضر بیانگر آن است که از دست رفتن نسبی عملکرد دومین آلل *pkd1* در محیط تکثیرشونده برای کیست‌زایی کفایت می‌کند و این موضوع مطرح‌کننده آن است که وجود مقادیر بحرانی *PKD1* در یک سلول ضرورت دارد. غیرفعال‌سازی سوماتیک آلل دوم *pkd1* در موش‌های بالغ سبب آغاز بسیار کند روند ایجاد کیست در کلیه می‌شود اما وقوع یک «ضربه سوم» از جمله رخداد یک واقعه ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی دیگر، غیرفعال‌سازی یک ژن سرکوبگر رشد، فعال‌سازی ژن یا ژن‌های برانگیزاننده رشد، یا واقعه‌ای همچون آسیب کلیوی که فعال‌کننده برنامه تکاملی باشد، می‌تواند روند ایجاد کیست را برانگیزاند.

تظاهرات بالینی ویژگی ADPKD تولید پیشرونده کیست در هر دو کلیه است. کیست‌های کلیوی کانونی به‌طور تیبیک در افراد مبتلا پیش از ۳۰ سالگی شناسایی می‌شوند. در دهه پنجم به‌طور معمول کلیه اغلب بیماران حاوی صدها تا هزاران کیست است (شکل ۲-۳۳۹). هر یک از کلیه‌های بزرگ شده می‌توانند طولی چهار برابر و وزنی ۲۰ برابر کلیه طبیعی داشته باشند. تظاهرات بالینی ADPKD به شدت متغیر هستند. با وجود آنکه بسیاری از بیماران تا دهه چهارم یا پنجم زندگی بدون علامت هستند و در اثر کشف تصادفی فشارخون بالا یا توده‌های شکمی کشف می‌شوند، اما درد

پشت یا درد پهلو در قریب به ۶۰ درصد بیماران مبتلا به ADPKD علامتی شایع است. درد می‌تواند به علت عفونت کیست، خون‌ریزی، یا سنگ کلیه ایجاد شود. هم‌اچوری آشکار ناشی از پاره شدن کیست در قریب به ۴۰ درصد بیماران در سیر بیماری رخ می‌دهد و در بسیاری از موارد حملات آن راجعه هستند. در صورتی که کیست پاره شده با سیستم جمع‌کننده در ارتباط باشد ممکن است درد پهلو و هم‌اچوری هر دو وجود داشته باشند. پروتئینوری به‌طور معمول یک ویژگی فرعی در ADPKD محسوب می‌شود. عفونت دومین علت شایع مرگ بیماران مبتلا به ADPKD محسوب می‌شود. تا نیمی از بیماران مبتلا به ADPKD در دوران زندگی خویش یک بار یا بیشتر دچار حملات عفونت کلیه می‌شوند. عفونی شدن کیست و پیلونفریت حاد شایع‌ترین عفونت‌های کلیوی و اغلب ناشی از باکتری‌های گرم منفی هستند و با تب و درد پهلو همراهی دارند، باکتری می‌تواند وجود داشته باشد یا رخ ندهد. این عوارض و نارسایی کلیه اغلب با اختلالات ساختاری پارانشیم کلیه متناسب هستند. سنگ کلیه در قریب به ۲۰ درصد بیماران مبتلا به ADPKD رخ می‌دهد. برخلاف جمعیت عمومی بیش از نیمی از سنگ‌ها در بیماران مبتلا به ADPKD از اسیداوریک و مابقی از اغزالات کلسیم ساخته شده‌اند. نقایص دیستال در اسیدی کردن، انتقال غیرطبیعی آمونیوم، PH پایین ادرار، و دفع کم سیترات می‌توانند در پاتوژنز سنگ‌های کلیوی در ADPKD از اهمیت برخوردار باشند. کارسینوم سلول کلیوی عارضه‌ای نادر در ADPKD محسوب می‌شود که شیوع آن نسبت به جمعیت عمومی افزایش آشکاری ندارد. با این حال این تومورها در مبتلایان به ADPKD اغلب اوقات به صورت دوطرفه و چند مرکزی تظاهر می‌کنند و نوع آنها سارکوما توئید است. تصاویر رادیولوژیک به علت پیچیدگی اغلب مواقع در افتراق عفونت کیست از خون‌ریزی آن کمک‌کننده نیستند. CT اسکن و MRI در اغلب مواقع جهت افتراق بدخیمی از یک کیست پیچیده مفید واقع می‌شوند. فشارخون بالا در این افراد شایع است و به‌طور تیبیک پیش از کاهش GFR رخ می‌دهد. فشارخون بالا در ADPKD برای پیشرفت بیماری قلبی عروقی و بیماری کلیوی عامل خطر ساز محسوب می‌شود.



شکل ۲-۳۳۹. این عکس کلیه یک بیمار مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزوم غالب را نمایش می دهد. کلیه برش خورده است تا پارانشیم و نمای درونی کیست ها مشخص شود.

قابل توجه است که برخی از بیماران مبتلا به ADPKD دارای فشارخون طبیعی نیز ممکن است مبتلا به هیپر تروفی بطن چپ باشند. فشارخون بالا در ADPKD ممکن است ناشی از افزایش فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون، افزایش فعالیت اعصاب سمپاتیک، و اختلال در عملکرد مژگ های اندوتلیومی شل شدن وابسته به عروق خونی کوچک مقاوم^۱ باشد.

پیشرفت ADPKD در درون یک خانواده یا مابین خانواده های مختلف به شدت متفاوت است. بیماری می تواند بسیار زودرس و در رحم مادر تظاهر یابد لیکن بیماری کلیوی

مرحله نهایی به طور تپیک در اواخر میانسالی رخ می دهد. عوامل خطر ساز عبارت اند از تشخیص زودهنگام ADPKD، فشارخون بالا، هماچوری آشکار، بارداری های متعدد، و اندازه بزرگ کلیه ها. کیست های کبدی با خاستگاه اپیتلیوم صفراوی، شایع ترین عارضه خارج کلیوی محسوب می شوند. بیماری پلی کیستیک کبدی مرتبط با ADPKD با بیماری پلی کیستیک کبدی اتوزوم غالب (ADPLD) که از جهش های اتوزوم در حداقل دو ژن مجزا (*PRKCSH* و *SEC63*) منشأ می گیرد و به سمت نارسایی کلیوی پیشرفت نمی کند متفاوت است. بیماری پلی کیستیک کبدی شدید تقریباً در همه موارد منحصر به زنان مبتلا به ADPKD، به ویژه آنهایی که بارداری های متعددی داشته اند، می باشد.

آنوریسم های داخل جمجمه ای (ICA) در بیماران مبتلا به ADPKD چهار تا پنج برابر شایع تر از جمعیت معمول و با مرگ و میر بیشتری همراه است. بیماری محصول ژن های PC1 و PC2 ممکن است به طور مستقیم مسؤول نقص در میوفیبروبلاست ها و سلول های عضله صاف شریانی باشند. طبیعت کانونی و تاریخچه طبیعی ICA در ADPKD همچنان نامشخص باقی مانده اند. وجود سابقه خانوادگی ابتلا به ICA در ADPKD عامل خطر ساز برای پارگی آنوریسم محسوب می شود اما اینکه آیا فشارخون بالا و استعمال دخانیات نیز عوامل خطر ساز مستقی هستند یا خیر مشخص نیست. حدود ۲۰ الی ۵۰ درصد بیماران ممکن است پیش از حمله اصلی خون ریزی ساب آراکنوئید ناشی از پارگی آنوریسم «سردردهای هشدار دهنده» داشته باشند. به طور کلی از CT اسکن به عنوان نخستین آزمون تشخیصی استفاده می شود. ممکن است جهت تأیید تشخیص از پونکسیون کمری استفاده شود. نقش غربالگری رادیولوژیکی جهت تشخیص ICA در بیماران بدون علامت مبتلا به ADPKD نامعلوم است. می توان آن دسته از بیماران مبتلا به ADPKD را که سابقه خانوادگی ICA در آنها مثبت است پیش از بروز علائم از نظر وجود ICA با استفاده از آنژیوگرافی با تشدید مغناطیسی غربالگری کرد. سایر موارد غیر طبیعی عروقی در مبتلایان به ADPKD عبارت اند از دلیکواتنازی های^۲ شریانی منتشر گردش خونی قدامی و

1- small resistant blood vessels

2- dolichoectasias

عنوان ماده حاجب کمترین سمیت کلیوی را دارد و قادر است کیست‌هایی به قطر تنها ۲ تا ۳ میلی‌متر را نیز شناسایی کند. با این حال باز هم بخش عمده‌ای از کیست‌ها ممکن است همچنان اندازه‌ای کمتر از آستانه شناسایی داشته باشند. انجام آزمون‌های ژنتیکی با استفاده از تجزیه و تحلیل ارتباطات^۱ و جهش‌ها برای تشخیص موارد مبهم در دسترس است. به دلیلی بزرگی اندازه ژن *PKD1* و وجود ژن‌های کاذب متعدد به شدت همولوگ، آنالیز جهش ژن *PKD1* دشوار و هزینه‌بر است. با در دسترس بودن تکنولوژی‌های جدید همچون توالی‌سازی جفت انتهایی نسل بعدی^۲ همراه با کتابخانه بارکدگذاری فردی چندگانه و اکنش زنجیره پلیمرز با طیف وسیع ممکن است هزینه آزمون‌های بالینی ژنتیکی کاهش یابد و حساسیت آنها افزایش پیدا کند.

بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزوم غالب

درمان

سازمان غذا و داروی ایالات متحده هیچ‌گونه درمان اختصاصی را جهت پیش‌گیری از رشد کیست یا کاهش عملکرد کلیه تأیید نکرده است. براساس راهکارهای مطرح شده توسط هشتمین گزارش کمیته تلفیقی ملی پیش‌گیری، شناسایی، ارزیابی، و درمان فشارخون بالا (گزارش هشتم JNC) به منظور کاهش عوارض قلبی عروقی و کاهش پیشرفت بیماری کلیوی در مبتلایان به *ADPKD*، کنترل فشار خون با هدف رساندن آن به ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه توصیه می‌شود. کنترل شدیدتر فشارخون از نظر بالینی برتری بیشتری در پی ندارد. حفظ فشارخون سیستمیک هدف در حد ۱۱۰ میلی‌متر جیوه در بیماران مبتلا به بیماری متوسط یا پیشرفته ممکن است به دلیل کاهش جریان خون کلیوی سبب پیشرفت بیماری شود. از آنجا که اغلب کیست‌های کلیوی با روند پاکسازی گلوبولین در ارتباط نیستند، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های محلول در چربی مؤثر بر علیه ارگان‌سم‌های روده‌ای گرم منفی شایع همچون تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، کینولون‌ها، و کلرامفنیکل برای درمان عفونت کیست‌ها ترجیح داده می‌شود چون اکثر

خلفی مغز، که می‌توانند فرد را مستعد دیسکسیون شریانی و سکنه مغزی نمایند. پرولاپس دریچه میترال تا ۳۰ درصد بیماران مبتلا به *ADPKD* را درگیر می‌کند و پرولاپس تریکوسپید شیوع کمتری دارد. سایر موارد غیرطبیعی دریچه‌ای که در مبتلایان به *ADPKD* از شیوع بیشتری برخوردار هستند عبارت‌اند از نارسایی دریچه میترال، آئورت و تریکوسپید. اغلب بیماران بدون علامت هستند ولی در برخی از آنها ممکن است با پیشرفت بیماری نیاز به تعویض دریچه باشد. شیوع دیور تیکول‌های کولون و فتق دیواره شکمی نیز در مبتلایان به *ADPKD* افزایش دارد.

تشخیص به‌طور تپیک تشخیص با مشاهده وجود سابقه خانوادگی مثبت مطابق با توارث اتوزوم غالب و وجود کیست‌های متعدد در هر دو کلیه مطرح می‌شود. سونوگرافی کلیه اغلب جهت غربالگری پیش از بروز علائم برای افراد در معرض خطر و برای ارزیابی اهداکنندگان بالقوه زنده خویشاوند در خانواده‌های مبتلا به *ADPKD* انجام می‌گیرد. وجود دست‌کم دو کیست کلیوی (یک‌طرفه یا دو‌طرفه) برای تشخیص افراد در معرض خطر در سن بین ۱۵ و ۲۹ سالگی کفایت می‌کند و از حساسیت ۹۶ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد برخوردار است. در سنین ۳۰ تا ۵۹ سالگی برای تشخیص در افراد در معرض خطر وجود دست‌کم دو کیست در هر کلیه و در سن ۶۰ سالگی یا بالاتر وجود دست‌کم چهار کیست در هر کلیه ضرورت دارد و از حساسیت و ویژگی ۱۰۰ درصد برخوردار است. علت این امر افزایش میزان تشکیل کیست‌های ساده کلیوی با افزایش سن است. در مقابل در افراد بین سنین ۳۰ و ۵۹ سال از فقدان دست‌کم دو کیست در هر کلیه، که میزان موارد منفی کاذب آن صفر درصد است، می‌توان برای رد بیماری استفاده کرد. این معیارها در بیماران مبتلا به جهش *PKD2* از میزان حساسیت کمتری برخوردار هستند که علت آن بروز دیررس *ADPKD2* است. حساسیت CT اسکن و MRI برپایه T2 با یا بدون ماده حاجب بیش از سونوگرافی است و می‌توانند کیست‌هایی با اندازه کوچک‌تر را شناسایی کنند. با این حال انجام CT اسکن بیمار را در معرض تابش اشعه قرار می‌دهد و ماده حاجب رادیولوژیک می‌تواند سبب ایجاد واکنش‌های آلرژیک جدی و سمیت کلیوی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی شود. MRI بر پایه T2 با استفاده از گادولینیوم به

1- linkage

2- paired - end next generation sequencing

کاهش پروليفراسيون سلولى از طريق کاهش سطح كلىوى cAMP مسيرهاى cAMP، را مهار مى‌کنند؛ و آنالوگ‌هاى سوماتوستاتين که از طريق اتصال به چند GPCR سطح cAMP را کاهش مى‌دهند. به نظر مى‌رسد هم آنتاگونيست‌هاى V2R و هم آنالوگ‌هاى سوماتوستاتين سبب کاهش سرعت افت عملکرد كلىوى مى‌شوند، اما عوارض جانبى نظير برهم‌خوردن عملکرد كبدى، پرنوشى، و اسهال در پى دارند. به کاربردن تركيبى از مهاركننده‌هاى مختلف رشد ممكن است سبب افزايش كارآيى و کاهش عوارض جانبى شود. ساير مطالعات پيش‌بالينى بر روى مدل‌هاى حيوانى عبارت‌اند از کاربرد مهاركننده‌هاى تيروزين كيناز غيرگيرنده src، B-raf، كيناز وابسته به سيكلين (CDK)، عوامل نسخه‌برداری STAT3 و STAT6 (پيريمتامين و لفلونوميد)، گيرنده‌هاى پورينرژيک، گيرنده فاکتور رشد هپاتوسيتى، و گلوکوزيل سرآميد، و آگونيست‌هاى گيرنده گامای فعال شده تکثيرکننده پراکسى‌زوم (گيرنده‌هاى گاما PPAR) (تيازوليدودين ديون‌ها).

بیماری کلیه پلی‌کيستيک اتوزوم مغلوب

ملاحظات ژنتيکى ARPKD يك بيمارى كلىوى ارثى قابل توجه در دوران كودكى است که شيوع آن يك در هر بيست هزار مورد تولد زنده تخمين زده مى‌شود. ميزان حالت ناقل تا $\frac{1}{40}$ گزارش شده است. جهش‌هاى رخ داده در ژن منفرد *PKHD1* مسؤول همه تظاهرات بالينى ARPKD هستند. ژن *PKHD1* که روى ناحيه کروموزوم انساني 6p21-6p12.2 قرار دارد، يکى از بزرگ‌ترين ژن‌هاى موجود در ژنوم است که حدود ۴۵۰ کيلوبايت از DNA را به خود اختصاص داده است و دست‌کم حاوى ۸۶ اگزون است. اين ژن نسخه‌هاى اتصالى متناوب^۱ متعددى توليد مى‌کند. بزرگ‌ترين نسخه فيروسيستين / پلی‌داکتين (FPC) را رمزگذارى مى‌کند که يک پروتئين غشايى کامل شبه گيرنده و حاوى ۴۰۷۴ اسيدامينه است. FPC داراى يک ناحيه منفرد تراغشايى بزرگ در انتهاي N خارج سلولى، و يک ناحيه کوچک سيتوپلاسمى داخل سلولى است. FPC بر روى مژک‌هاى اوليه سلول‌هاى اپيتيلالى

اين کيست‌ها با پالايش گلومرولى ارتباط ندارند و آنتى بيوتىک‌هاى که قادر به نفوذ در ديواره کيست‌ها هستند مؤثر تر مى‌باشند. اغلب موارد ۴ تا ۶ هفته درمان لازم است. درمان سنگ‌هاى كلىوى در مبتلايان به ADPKD شامل اقدامات استاندارد از جمله کاربرد مسکن‌ها براى درمان درد و هيدراسيون جهت اطمينان‌يافتن از وجود جريان ادرار كافى مى‌باشد. درمان درد مزمن پهلوى، پشت، يا شکم ناشى از بزرگ شدن کيست‌ها مى‌تواند شامل اقدامات دارويى (مسکن‌هاى مسخرد و غيرمسخرد) و غيردارويى (تحريك الکترىکى تراپوستى عصب، طب سوزنى، و پسخوارند زىستى^۱) باشد. گاهى اوقات ممکن است کاهش فشار کيست‌ها از طريق جراحى ضرورت يابد. بيش از نيمى از بيماران مبتلا به ADPKD در نهايت به دياليز صفاقى، همودياليز، يا پيوند کليه نياز پيدا مى‌کنند. استفاده از دياليز صفاقى براى برخى بيماران که کليه‌هاى پلی‌کيستيک آنها بسيار بزرگ هستند ممکن است مناسب نباشد چون فضائى داخل شکمى آنها براى تعويض كافى مايع و مواد محلول از طريق صفاق محدود است و احتمال وقوع فق شکمى و درد پشت در آنها بيشتر است. ممکن است براى بيمارانى که کليه‌هاى پلی‌کيستيک بسيار بزرگى دارند و دچار عفونت‌هاى راجعه کيست مى‌شوند نياز به انجام نفرکتومى پيش از پيوند يا نفرکتومى دوطرفه باشد تا بيمار براى انجام پيوند آلؤگرافت تطابق يابد و دردوى کاسته شود.

استراتژى‌هاى درمانى اختصاصى ADPKD بر کاهش سرعت پيشرفت بيمارى كلىوى و کاهش خطر بيمارى قلبى - عروقى متمرکز هستند. رويکرد اصلى جهت تحقق کاهش خطر بيمارى قلبى - عروقى عبارت است از کنترل فشارخون با استفاده از مهار سيستم رنين - آنژيوتانسين - آلدوسترون. کارآزمائى در دست انجام HALT PKD به منظور ارزايابى اثر سرکوب شديد سيستم رنين - آنژيوتانسين - آلدسترون و سطح کنترل فشارخون بر بيمارى پيشرونده کليه شکل گرفت. اغلب رويکردها با مهار تکثير سلولى و ترشح مايع، کندکردن روند پيشرفت بيمارى كلىوى را هدف قرار مى‌دهند. چند کارآزمائى بالينى انجام شده‌اند که تکثير سلولى را هدف قرار داده‌اند و عبارت‌اند از مطالعاتى بر روى سيروليموس^۲ و اوروليموس^۳ که مهارکننده‌هاى مسير mTOR هستند؛ OP31260 و تولوپاتان که از طريق مقابله با فعال‌سازى گيرنده V2 و آزوپرسين (V2R) در مجارى جمع‌کننده و

1- biofeedback

2- Sirolimus

3- Everolimus

4- Alternatively spliced transcripts

مجربای همراه با فیروز پری پورتال مرتبط با آن، که فیروز کبدی مادرزادی (CHF) نامیده می‌شود، و اتساع مجاری صفراوی داخل کبدی (بیماری کارولی). CHF و بیماری کارولی می‌توانند پس از مدتی سبب ایجاد فشارخون بالای پورت شوند که به صورت هیپاتواسپلنومگالی، خون‌ریزی از واریس‌ها، و کلانژیت تظاهر می‌کند. برخی از بیماران که برای آنها تشخیص ARPKD در سال اول زندگی مطرح شده است و دچار بزرگی کلیه هستند به کندی ظرف بیست سال دچار کاهش عملکرد کلیه می‌شوند به طوری که به هنگام وقوع ESRD کلیه‌های آنها به مقدار بسیار ناچیزی بزرگ است و به دنبال پیوند کلیه به وضوح آتروفیک هستند. پیشرفت کند بیماری کلیه احتمالاً بیشتر به دلیل افزایش فیروز است نه به دلیل تولید کیست. فشارخون بالای سیستمیک در بین همه بیماران مبتلا به ARPKD، حتی در گروهی که عملکرد کلیوی طبیعی دارند شایع است.

تشخیص برای تشخیص می‌توان از سونوگرافی، CT، و MRI استفاده کرد. در سونوگرافی کلیه‌هایی بزرگ و اکوژن مشاهده می‌شوند که تمایز قشر - مدولا در آنها ضعیف است. در موارد شدید پس از هفته ۲۴ سن جنینی می‌توان تشخیص را در داخل رحم مطرح کرد. کیست‌های درشت در هنگام تولد بیماران مبتلا به ARPKD شایع نیستند. در بیمارانی که سن بالاتری دارند فقدان کیست‌های کلیوی در سونوگرافی در هر یک از والدین به افتراق ARPKD از ADPKD کمک می‌کند به خصوص در صورتی که والدین بالای ۴۰ سال باشند. وجود شواهد بالینی، آزمایشگاهی، یا رادیوگرافیک فیروز کبدی، آسیب‌شناسی کبدی نشانگر موارد غیرطبیعی صفحه مجرای، شرح حال خانوادگی دال بر ابتلای خواهران و برادران، یا خویشاوندی والدین مطرح‌کننده توارث اتوزوم مغلوب و کمک‌کننده هستند. فقدان نقاط بارز جهشی و ساختار بزرگ و پیچیده ژنوم *PKHD1* تشخیص مولکولی را دشوار می‌کند؛ در هر حال غربالگری پیش علامتی افراد در معرض خطر در یک خانواده که به تازگی وجود جهش‌های ARPKD در آنها شناسایی شده‌اند، اقدامی آسان و کم‌هزینه است.

مجاری جمع‌کننده قشری و مدولا و کلانژیوسیت‌های مجاری صفراوی قرار دارد و از این نظر مشابه پلی‌سیستین‌ها و چند پروتئین دیگر در بیماری آسیب‌شناختی مژک‌ها است. FPC بر روی تنه اصلی و غشای پلاسمایی بیان می‌شود، ناحیه بزرگ خارج سلولی FPC جهت اتصال به لیگاند یا لیگاندهایی طراحی شده است که شناسایی نشده‌اند و در برهم‌کنش‌های سلول - سلول و سلول - ماتریکس دخالت دارند. FPC با پروتئین PC2 در ADPKD برهم‌کنش دارد و ممکن است در تنظیم عملکرد حسی - مکانیکی مژک‌های اولیه، پیام‌رسانی کلسیم، و PCP نقش داشته باشد و این مسئله مطرح‌کننده وجود یک مکانیسم مشترک زمینه‌ای کیست‌زا بین ADPKD و ARPKD می‌باشد. FPC بر روی سنتروزوم‌ها و دوک‌های میتوزی نیز یافت می‌شود و ممکن است مسؤول تنظیم دو برابر شدن و همانندسازی دوک میتوزی در طی تقسیم سلولی باشد. تعداد زیادی از جهش‌های مختلف در ژن *PKHD1* شناخته شده‌اند و در هر خانواده منحصر به فرد هستند. اغلب بیماران هتروزیگوت‌های ترکیبی جهش‌های ژن *PKHD1* هستند. به نظر می‌رسد در بیمارانی که دارای دو جهش ناقص‌کننده^۱ هستند بیماری آغازی زودتر شروع دارد.

ویژگی‌های بالینی ARPKD کلاسیک به طور کامل در داخل رحم یا طی دوران نوزادی تشخیص داده می‌شود و مشخصه آن وجود کلیه‌هایی به شدت بزرگ اکوژن در جنین‌های مبتلا است. کاهش تولید ادرار در جنین می‌تواند سبب وقوع اولیگوهایدر آمنیوس و هیپوپلازی ریه شود. حدود ۳۰ درصد نوزادان درگیر مدت کوتاهی پس از تولد به دلیل نارسایی تنفسی فوت می‌کنند. نزدیک به ۶۰ درصد موارد مرگ‌ومیر در نخستین ماه زندگی رخ می‌دهند. در گروه کلاسیک اغلب بیماران با نارسایی کلیوی و ESRD متولد می‌شوند. با این حال GFR شیرخواران اغلب یک دوره بهبودی گذرا خواهد داشت. در این مرحله مرگ ناشی از نارسایی کلیوی نادر است. برخی بیماران پس از طی مرحله نوزادی تشخیص داده می‌شوند و گروه سنی بالاتری دارند. عوارض و مرگ‌ومیر این گروه اغلب شامل فشارخون بالای سیستمیک، نارسایی پیشرونده کلیه، و تظاهرات کبدی است. شاه‌علامت‌های بیماری کبدی ARPKD عبارت‌اند از دیس‌ژنزی صفراوی ناشی از مالفورماسیون اولیه صفحه

درمانی اختصاصی برای ARPKD وجود ندارد. مراقبت‌های ویژه مناسب در دوران نوزادی، کنترل فشارخون، دیالیز، و پیوند کلیه میزان بقا را تا دوران بزرگسالی افزایش داده‌اند. عوارض فیبروز کبدی ممکن است انجام پیوند کبد را ضروری سازند. بیماران مبتلا به بیماری شدید کارولی ممکن است نیاز به شانت پورتوسیستیک داشته باشند. همان‌طور که در مورد ADPKD توضیح داده شد ممکن است درمان‌های آینده مکانیسم‌های غیرطبیعی پیام‌رسانی سلولی را هدف قرار دهند.

سایر بیماری‌هایی که با وجود کیست‌های بزرگ در کلیه مشخص می‌شوند

توبروز اسکروزیس

توبروز اسکروزیس (TS) یک سندرم اتوزوم غالب نادر است که به علت وقوع جهش‌هایی در یکی از دو ژن *TSC1* که هامارتین را رمزگذاری می‌کند، یا *TSC2* که توברین را رمزگذاری می‌نماید، رخ می‌دهد. آمار تخمینی منتشر شده در خصوص شیوع آن بسیار متفاوت هستند اما به‌طور قطع کمتر از ۱٪ تولدها است. وجود کیست‌های کلیوی یک ویژگی شایع در این بیماری است و دو اختلال دیگر در رشد کلیه یعنی کارسینوم سلول کلیوی و آنژیومیولیپوم نیز شایع هستند. TS سندرمی است که سیستم‌های ارگانی متعددی را درگیر می‌کند. سایر ویژگی‌های TS عبارت‌اند از رشد خوش‌خیم سیستم عصبی، چشم‌ها، قلب، ریه، کبد، و پوست. در اصل همه بیماران مبتلا به TS دارای ضایعات پوستی مرتبط هستند و گروه زیادی از آنها تظاهرات عصبی و شناختی دارند. ژن *TSC2* در ژنوم انسانی در مجاورت *PKD1* قرار دارد. در DNA ژنومی برخی بیماران حذف‌هایی وجود دارد که این دو ژن را غیرفعال می‌نمایند. این افراد ممکن است تظاهراتی از هر دو بیماری TS و ADPKD داشته باشند.

شایع‌ترین یافته کلیوی در TS وجود آنژیومیولیپوم است. این فرایندهای رشد روندی دوطرفه و متعدد دارند. اگرچه این فرایندها به‌طور معمول خوش‌خیم هستند اما ممکن است دچار خون‌ریزی شوند. در بیماران که قطر آنژیومیولیپوم‌های

آنها بیش از ۴ سانتی‌متر است، برداشت ضایعه به روش جراحی به عنوان یک اقدام پیش‌گیرانه توصیه می‌شود. کیست‌های موجود در TS از نظر رادیوگرافیکی مشابه کیست‌های بیماری ADPKD هستند. برخلاف بیماران مبتلا به ADPKD خطر ابتلا به کارسینوم سلول کلیوی در مبتلایان به TS به وضوح افزایش دارد. در بیماران مبتلا به TS به منظور غربالگری از نظر ایجاد کارسینوم سلول کلیوی انجام تصویربرداری‌های منظم دوره‌ای توصیه می‌شود.

TS می‌تواند سبب بیماری مزمن کلیوی قابل توجه CKD) و پیشرفت آن به سمت نارسایی کلیوی مرحله نهایی شود هرچند این وضعیت امری شایع نیست. در بیماران مبتلا به TS و CKD ته نشین ادراری به‌طور تبیینی فاقد نکته قابل توجه است و تنها درجات خفیف تا متوسطی از پروتئینوری مشاهده می‌شود.

محصولات ژن *TSC1* و *TSC2*، توبرین و هامارتین هستند که برهم کنش فیزیکی دارند. این مجموعه پروتئینی در قاعده مژک‌ها قرار دارد و فرایندهای پیام‌رسانی داخل سلولی را که با واسطه mTOR انجام می‌گیرد، مهار می‌کنند و سبب رشد غیرطبیعی در برخی بافت‌ها می‌شود. تحقیقاتی به روی مهارکننده‌های mTOR به منظور درمان TS در دست انجام است.

بیماری فون هیل لیندو

بیماری فون هیل لیندو (VHL) یک سندرم سرطان ارثی با تظاهرات کلیوی است. VHL اتوزوم غالب است و در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن سرکوب‌کننده تومور VHL رخ می‌دهد. VHL در مژک‌های اولیه قرار دارد و برای شکل‌گیری مژک‌های اولیه ضرورت دارد. همانند بسیاری از سندرم‌های سرطان اتوزوم غالب دیگر، VHL در سطح سلولی، مغلوب است: یک جهش سوماتیک در آلل دوم VHL سبب از دست رفتن VHL در سلول و رشد غیرطبیعی می‌شود. تظاهرات کلیوی VHL شامل کیست‌های متعدد دوطرفه کلیوی و کارسینوم سلول کلیوی است. کیست‌های کلیوی و کارسینوم سلول کلیوی بخش عمده‌ای از بیماران مبتلا به VHL را درگیر می‌کنند. ویژگی‌های غیرکلیوی VHL عبارت‌اند از فئوکروموسیتوم، همانژیوبلاستوم‌های مخچه‌ای، و همانژیوم‌های شبکیه.

دو، در افرادی که به MCKD نوع یک دچار هستند سطح اسیداوریک افزایش نمی‌یابد. جهش‌هایی در *MUC1* که بیماری‌زا هستند و گزارش شده‌اند همگی یک ناحیهٔ تکرار در درون ژن *MUC1* را تغییر می‌دهند و سبب ایجاد یک قطعهٔ بزرگ «پروتئین جدید» می‌شوند که می‌تواند آثار سمی بر لوله‌های کلیه داشته باشد.

از نظر بالینی بیماران مبتلا به MCKDI در دوران بزرگسالی یک CKD با پیشرفت کند را نمایش خواهند داد، مقادیر پروتئین ادرار آنها تنها به میزان ناچیزی افزایش دارد و گاهی کیست‌های کلیوی در بررسی سونوگرافیک آنها مشاهده می‌شوند. بافت‌شناسی کلیه فیروز لوله‌ای بینابینی و آتروفی لوله‌ای را نشان می‌دهد. مکانیسم‌هایی که جهش‌های ژن *MUC1* توسط آنها سبب ایجاد بیماری کلیوی در انسان می‌شود شناخته نشده‌اند.

بیماری کیستیک مدولای کلیه نوع دو MCKDII حاصل جهش‌هایی در ژن *UMOD* است که پروتئین اورومدولین را رمزگذاری می‌کند این پروتئین تحت عنوان پروتئین تام - هورسفال نیز شناخته شده است. اورومدولین بر روی سنتروزوم، دوک میتوزی، و مژک‌های اولیه نیز یافت شده است؛ این پروتئین همراه با نفروسیستین یک و *KIF3A* بر روی یک ناحیه از مژک‌ها قرار دارد. جهش‌های ژن *UMOD* همچنین سبب ایجاد شرایطی می‌شوند که تحت عنوان نفروپاتی هیپراوریسمیک خانوادگی جوانان (*HNFJ1*) و بیماری گلومرولوکیستیک کلیه (*GCKD*) شناخته شده است و مشخص نیست که آیا این نام‌های متفاوت به واقع اختلالات مجزایی را نمایش می‌دهند یا خیر. واژهٔ بیماری کلیوی وابسته به اورومدولین (*UAKD*) نام مناسب‌تری برای MCKDII و انواع مختلف دیگر بیماری‌های وابسته به *UMOD* به نظر می‌رسد. برخلاف نامشان وجود کیست‌های کلیه یک ویژگی شایع در MCKDII محسوب نمی‌شود. در بالین افرادی که دارای سابقه خانوادگی یک بیماری کلیوی با شروع دیررس هستند، ته‌نشست ادراری خوش‌خیم است، فاقد پروتئینوری قابل توجه هستند، و هیپراوریسمی دارند، باید به MCKDII مظنون شد. مطالعات ارتباطات گسترده - ژنوم بزرگ مطرح کرده‌اند که وجود انواع توالی‌های شایع غیررمزگذار در ژن *UMOD* با افزایش متوسط خطر ابتلا به CKD در جمعیت عمومی همراه بوده‌اند.

به منظور تشخیص زودرس کارسینوم سلول کلیوی، غربالگری سالانهٔ کلیه‌ها به روش تصویربرداری با CT اسکن یا MRI توصیه می‌شود. کاربرد رویکردهای جراحی حفظ‌کنندهٔ نفرون رو به افزایش است تا ضمن برداشت ضایعات سرطانی، عملکرد کلیوی حفظ شود.

سایر بیماری‌های توارثی رشد و تکامل لوله‌ها

ADPKD با فاصلهٔ زیادی از سایر بیماری‌ها شایع‌ترین بیماری کلیوی تک‌ژنی محسوب می‌شود که آغاز آن در بزرگسالی است. ظاهر کیست‌های بزرگی که گاه در بیماری VHL و TS مشاهده می‌شوند شبیه کیست‌های مشاهده در ADPKD است. طیفی از سایر اختلالات وراثتی به‌طور عمده عملکرد لوله‌ها و بافت بینابینی کلیه را تحت تأثیر قرار می‌دهند و می‌توانند در غیاب کیست‌های بزرگ با خاستگاه لوله‌ای، سبب وقوع CKD و در نهایت بیماری مرحلهٔ نهایی کلیوی شوند.

بیماری‌های وراثتی که بخش لوله‌ای بینابینی کلیه را درگیر می‌کنند قادر به ایجاد استرس ثانویه گلومرولی و گلومرولواسکلروزیس همراه با درجاتی از پروتئینوری هستند. به روشی مشابه اختلالات عملکرد گلومرولی به‌طور تبیین سبب فیروز ثانویه و آتروفی لوله‌ای بینابینی خواهند شد. بنابراین افتراق مابین یک بیماری ژنتیکی که لوله‌های کلیه را درگیر می‌کند و یک بیماری گلومرولی به‌ویژه در غیاب فنوتیپ آشکاری همچون وجود کیست‌های بزرگ کلیوی، از دیدگاه بالینی کاری آسان نمی‌باشد.

بیماری کیستیک مدولای کلیه (بیماری اتوزوم غالب بافت بینابینی کلیه)

بیماری‌های کیستیک مدولای کلیه (*MCKD*) اختلالاتی اتوزوم غالب هستند. برخلاف نام این اختلال، کیست‌های کلیه همیشه در آن، حضور ندارند. متون قدیمی‌تر اغلب *MCKD* را همراه با آن دسته از اختلالات که در دوران کودکی آغاز می‌شوند و تحت عنوان نفرونوفتیزها شناخته می‌شوند، گروه‌بندی می‌کردند اما این گروه از نظر بالینی و ژنتیکی مقوله‌ای مجزا می‌باشند.

بیماری کیستیک مدولای کلیه نوع یک بیماران مبتلا به *MCKD* نوع یک (*MCKDI*) جهش‌هایی در ژن موسین *MUC1* دارند. برخلاف بیماران مبتلا به *MCKD* نوع

سایر اشکال بیماری کلیوی لوله‌ای بینابینی خانوادگی

اندکی از خانواده‌ها شناسایی شده‌اند که مبتلا به بیماری کلیوی لوله‌ای بینابینی اتوزوم غالب و هیپراورسمی هستند ولی فاقد جهش‌های *UMOD* می‌باشند. برخی از این خانواده‌ها حامل جهش‌های تفکیک بیماری در ژن *REN* هستند. خانواده‌های دیگری نیز وجود دارند که فاقد هرگونه جهش در *MUC1*، *UMOD* یا *REN* می‌باشند. بنابراین جهش‌هایی در ژن‌هایی که تاکنون مورد شناسایی قرار نگرفته‌اند نیز قادر به ایجاد بیماری بینابینی کلیوی مشابهی می‌باشند که می‌تواند با هیپراورسمی همراه باشد یا نباشد.

بیوپسی‌های کلیوی انجام شده در بیماران مبتلا به هر یک از انواع مختلف *MCKD* به‌طور تیپیک فیروز بینابینی را نمایش می‌دهند. این ویژگی‌های بافت‌شناختی برای هیچ‌یک از مقوله‌های ژنتیکی خاص، تشخیصی نیستند و تشخیص اختصاصی باید به روش‌هایی دیگر مطرح شود. استفاده از آزمون‌های ژنتیکی جهت شناخت تفاوت‌های موجود در ژن‌های اختصاصی در بخش‌های بالینی رو به افزایش است.

درمان بیماران مبتلا به بیماری کلیوی بینابینی اتوزوم غالب، دارای جهش در *UMOD* یا *REN*، یا هیپراورسمی و نقرس باید مشابه سایر افرادی باشد که این یافته‌ها را دارند و شامل داروهای کاهنده اسیداوریک همچون آلپورینول یا فبوکسوستات^۱ می‌باشد.

نفر و نوفتیزیس

تعداد زیاد و رو به افزایشی از اختلالات اتوزوم مغلوب مرتبط ولی مجزا تحت عنوان نفرو نوفتیزیس‌ها شناخته می‌شوند. این بیماری‌ها را نباید با بیماری کیستیک مدولای کلیه که اتوزوم غالب است و در بزرگسالی آغاز می‌شود و پیش از این مورد بحث قرار گرفت اشتباه کرد، هرچند در متون قبلی پزشکی سیستم نامگذاری آنها اغلب اشتباه برانگیز بوده است. نفرونوفتیزیس کاملاً نادر است اما با این وجود شایع‌ترین نوع توارثی نارسایی کلیه در دوران کودکی محسوب می‌شود که نیازمند درمان جایگزینی کلیه است.

همانند *ADPKD* و *ARPKD*، مقوله‌های ناهمگون ژنتیکی متفاوتی که تحت عنوان نفرونوفتیزیس (*NPHP*) طبقه‌بندی می‌شوند، جزء اختلال در عملکرد مژک‌ها

محسوب می‌شوند. جهش‌هایی در تعداد بسیاری زیادی از ژن‌ها شناسایی شده‌اند که با یک الگوی توارثی اتوزوم مغلوب سبب ایجاد *NPHP* می‌شوند. اشکال مختلف *NPHP* دارای ویژگی‌هایی مشترک هستند که عبارت‌اند از فیروز لوله‌ای بینابینی، کیست‌های قشری مدولای^۲، و *CKD* پیشرونده که سبب نارسایی کلیوی می‌شود. بیمار فاقد پروتئینوری است یا میزان پروتئینوری آن خفیف است، و نه‌نشست ادراری وی فعال نیست.

NPHP اغلب به انواع شیرخواران، کودکان، و نوجوانان تقسیم‌بندی می‌شود. نوع کودکان شایع‌ترین نوع است که به‌طور معمول از وقوع جهش‌هایی در ژن *NPHP2* ناشی می‌شود. نوع شیرخواران که به‌طور معمول در اثر جهش‌های ژن *NPHP2* به وجود می‌آید با وقوع نارسایی کلیوی مرحله نهایی در اوایل دوران کودکی همراه است. بیماران مبتلا به نوع نوجوانان *NPHP* به‌طور تیپیک در اوایل نوجوانی به نارسایی کلیوی مرحله نهایی دچار می‌شوند. محصولات تولید شده از ژن‌های *NPHP* تحت عنوان نفروسیستین‌ها شناخته می‌شوند. ژن‌های *NPHP1* الی *NPHP16* شناسایی شده‌اند، که برخی از آنها تحت عنوان‌هایی دیگر نیز گزارش شده‌اند.

NPHP می‌تواند به‌طور مجزا یافت شود یا بخشی از چند سندرم با درگیری چند عضوی محسوب شود. در تعداد قابل توجهی از بیماران اختلالات عصبی رخ می‌دهند. اختلالات استخوانی و کبدی در برخی بیماران مبتلا به *NPHP* مشاهده می‌شوند. سندرم سنیر - لوکن^۳ به صورت وجود *NPHP* و رتینیت پیگمنتوزا تعریف می‌شود. سندرم شوبرت^۴ با وجود یافته‌های متعدد عصبی، از جمله هیپوپلازی کرئینه مخچه تعریف می‌گردد. برخی انواع این سندرم ناهمگون ژنتیکی دارای جزء *NPHP* نیز هستند.

سندرم باردت - بیدل^۵ (*BBS*) یک بیماری چندسیستمی است که از نظر بالینی با طیف ویژگی‌هایی شامل چاقی تنه‌ای، اختلال شناختی، دیستروفی شبکیه، پلی‌داکتیلی، اختلالات تکاملی سیستم ادراری - تناسلی، و کیست‌های کلیوی تعریف می‌شود. فنوتیپ کلیوی مشابه *NPHP* است که با کیست‌هایی کوچک با خاستگاه لوله‌ای، بیماری لوله‌ای

1- Febuxostat

2- corticomedullary

3- Senior-Loken

4- Joubert's syndrome

5- Bardet-Biedl syndrome

جمع‌کننده ادراری کلیه ایجاد می‌شود. کیست‌های مدولا که در این بیماری مشاهده می‌شوند، می‌توانند از لحاظ اندازه کاملاً متفاوت باشند.

MSK به‌طور معمول یک فرآیند خوش‌خیم است. تشخیص MSK اغلب به‌طور تصادفی مطرح می‌شود. در گذشته اغلب مواقع تشخیص MSK به‌روش پیلوگرافی داخل وریدی (IVP) مطرح می‌شد. CT اسکن که در بسیاری از تصویربرداری‌های روتین کلیوی جایگزین IVP شده است، در شناسایی MSK از حساسیت کافی برخوردار نیست.

MSK با افزایش شیوع سنگ‌های کلیوی از جنس فسفات کلسیم و اگزالات کلسیم همراه است. تغییر مشخصات جریان در لوله‌های کلیوی می‌تواند سبب ایجاد و شکل‌گیری هسته فرآیند سنگ‌سازی شود. درمان این سنگ‌های کلیوی در بیماران مبتلا به MSK همانند درمان سنگ‌های کلیوی در جمعیت عمومی است. در بیماران مبتلا به MSK اغلب مواقع توانایی تغلیظ ادرار کلیوی کاهش یافته است و میزان شیوع عفونت‌های مجاری ادراری افزایش دارد.

ناهنجاری‌های مادرزادی کلیه و مجاری ادراری

موارد غیرطبیعی ساختاری که تحت عنوان ناهنجاری‌های مادرزادی کلیه و مجاری ادراری (CAKUT) شناخته می‌شوند گروهی از اختلالات هستند که از نظر سبب‌شناختی و فنوتیپ ناهمگون می‌باشند. طبق تخمین برخی انواع CAKUT ها تا میزان یک مورد از هر ۵۰۰ مورد تولد زنده را درگیر می‌سازند. ناهنجاری‌های اختصاصی که به عنوان بخشی از طیف CAKUT طبقه‌بندی می‌شوند شامل هیپوپلازی کلیه، آژنزی کلیه، انسداد محل اتصال لگنچه به حالب، و ریفلاکس مثانه به حالب می‌باشند.

CAKUT می‌تواند عامل ایجاد مشکلات بالینی قابل توجهی در کودکان و بزرگسالان باشد. با این حال این مشکل عامل عمده نارسایی کلیوی در کودکان محسوب می‌شود و بیش از یک سوم موارد بیماری کلیوی مرحله نهایی را در این گروه سنی ایجاد می‌کند.

CAKUT به‌طور تبیین یافته‌ای اسپورادیک (تک‌گیر) است اما می‌تواند به صورت تجمع خوشه‌ای در خانواده نیز

بینابینی و اغلب بیماری ثانویه گلوبولری، و نقایص تغلیظ ادرار همراه است. ۱۸ ژن BBS کلون‌سازی شده‌اند. بیماری BBS توارثی اتوزوم مغلوب دارد. BBS نیز همچون ADPKD، ARPKD، و NPHP یک بیماری ناشی از کارکرد غیرطبیعی مژک‌ها است.

ژن‌ها و محصولات ژنی (نفروسیستین‌ها) متعددی که عامل ایجاد NPHP هستند در مژک‌ها، اجسام قاعده‌ای، و سنتروزوم‌های سلول‌های لوله‌های کلیوی بیان می‌شوند. این فرضیه مطرح شده است که همه نقایص ژن NPHP با ایجاد تداخل در تنظیم PCP، منجر به وقوع فنوتیپ بالینی می‌شوند. برای تعیین و شناسایی NPHP هیچ‌گونه آزمون بالینی اختصاصی وجود ندارد. تشخیص ژنتیکی امکان‌پذیر است ولی به دلیل وجود تعداد زیاد ژن‌های عامل آن، امری دشوار است. NPHP درمان اختصاصی ندارد. بنابراین درمان برطرف کردن نشانه‌های این بیماری‌ها و درمان اختلالات سیستمیک که در همه موارد CKD دیده می‌شوند، استوار است. دیالیز طولانی‌مدت یا پیوند کلیه در نهایت برای کلیه بیماران مبتلا به NPHP ضرورت می‌یابد.

نفریت لوله‌ای بینابینی کاریومگالیک^۱

نفریت لوله‌ای بینابینی کاریومگالیک یک بیماری کلیوی استثنایی نادر است که نارسایی کلیوی پیش‌رونده ناشی از آن در دوران بزرگسالی آغاز می‌شود. بیوپسی کلیه نفریت لوله‌ای بینابینی مزمن و فیبروز بینابینی را نمایش می‌دهد. این بیماری یک اختلال مغلوب است که از طریق توارث دو کپی جهش‌یافته از ژن FANI ایجاد می‌شود. ژن FANI یک بخش از مجموعه ماشین ترمیم DNA را رمزگذاری می‌کند. افرادی که دو ژن جهش‌یافته FANI دارند از نظر ژنتیکی در مقابل اثرات آسیب DNA حساس هستند. بافت‌شناسی کلیه‌ها نشانگر کاریومگالی و یافته‌های غیراختصاصی فیبروز بینابینی و آتروفی لوله‌ای است.

کلیه با مدولای اسفنجی

کلیه با مدولای اسفنجی (MSK) اغلب با آن دسته از اختلالات توارثی کلیه که رشد و تکامل لوله‌ای را تحت تأثیر قرار می‌دهند در یک گروه قرار می‌گیرد، هرچند به‌طور معمول بیشتر یک یافته تک‌گیر است تا یک فنوتیپ توارثی. MSK در اثر مالفورماسیون تکاملی و اتساع کیستی مجاری

ملاحظات جهانی



اختلالاتی که پیش از این مطرح شده‌اند در کل جهان مشاهده می‌شوند. به علاوه، اپیدمیک پیشین بیماری کلیوی که تشخیص داده نشده سبب افزایش بسیار زیاد میزان نارسایی کلیوی در خلیج غربی آمریکای مرکزی و نواحی نزدیک به آن شده است. این نفروپاتی مرکزی آمریکا به‌ویژه در نیکاراگوئه و السالوادور شایع است. بیماران مبتلا به نفروپاتی مرکزی آمریکا پروتئینوری قابل توجهی ندارند، این امر مطرح‌کننده آن است که این بیماری لوله‌ها و بافت بینابینی را درگیر می‌کند. علت این عارضه نامشخص است، اما برخی از صاحب‌نظران ترکیبی از عوامل محیطی سمی و استرس گرمایی را در ایجاد این بیماری کلیوی که به‌طور چشمگیری مردان را بیشتر مبتلا می‌کند، مؤثر دانسته‌اند. در هر حال این حقیقت که در بسیاری از خانواده‌ها نسبت زیادی از مردان مبتلا به بیماری کلیوی می‌شوند مطرح‌کننده آن است که شاید نقش جزء ژنتیکی نیز در این مردان قوی باشد.

مشاهده شود. انواع خانوادگی ممکن است به عنوان بخشی از سندرم‌های تکاملی با درگیری چند عضوی مطرح باشند. فهرست رو به افزایشی از ژن‌های اختصاصی شناسایی شده‌اند که در صورت جهش یافتن سبب ایجاد انواع سندرمی CAKUT می‌شوند. به عنوان مثال سندرم برونشی-گوشی - کلیوی که مشخصه آن ناهنجاری‌های تکاملی در گردن، گوش‌ها، و کلیه است می‌تواند در اثر وقوع جهش‌هایی در ژن‌های *EYA1* و *STX1* ایجاد شود. جهش‌های ژن عامل نسخه‌برداری *PAX2* می‌توانند سبب ایجاد سندرم اتوزوم غالب کلیوی کلوبوم شوند که با مالفورماسیون‌های عصب بینایی و کلیه‌های هیپوپلاستیک مشخص می‌شود. عامل CAKUT در بسیاری از موارد محیطی است تا تغییرات ژنتیکی. به عنوان مثال عامل دیس‌ژنری لوله‌ای کلیوی، که به‌صورت تغییرات تکاملی لوله‌ها تعریف می‌شود، می‌تواند نتیجه مواجهه پره‌ناتال با داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا مهارکننده‌های گیرنده آنژیو تانسین باشد.

بیماری میتوکندریایی

اختلالات توارثی ژنوم میتوکندریایی (که در بخش‌های دیگر این کتاب مورد بحث قرار گرفته‌اند [فصل ۸۵e]) به‌طور شایع عملکرد کلیه را تحت تأثیر قرار می‌دهند. سیزده عدد از ژن‌هایی که در رمزگذاری اجزای زنجیره تنفسی میتوکندری نقش دارند بر روی ژنوم میتوکندریایی، که توارثی مادری دارد، قرار دارند. مابقی این اجزا توسط ژنوم هسته‌ای رمزگذاری می‌شوند. این نقایص فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌توانند اعضا و بافت‌های متعددی را درگیر سازند.

بیماری عصبی - عضلانی شناخته شده‌ترین بخش این مجموعه فنوتیپی را تشکیل می‌دهد. در حال حاضر بیماری کلیوی نیز به عنوان یک جزء شناخته شده مطرح است. در بیوپسی کلیه ممکن است بیماری لوله‌ای بینابینی مشاهده شود و ممکن است فرآیند بیماری به سمت نارسایی کلیوی پیشرفت نماید. درگیری گلوبمرولی به صورت پروتئینوری ظاهر می‌کند و ممکن است گلوبمرولواسکلروز رخ دهد. تغییرات فعالیت لوله نزدیک شایع‌ترین فنوتیپ کلیوی است. ممکن است بیمار دچار چند نقص در روند انتقال لوله نزدیک باشد، مانند سندرم فانکونی. برخی بیماران ممکن است دچار اسیدوز، ریکتز هیپوفسفاتمیک، هیپرکلسمیوری، گلیکوزوری، و پروتئینوری لوله‌ای نیز باشند. کاهش قدرت تغلیظ ادرار امری شایع است.

بیماری‌های لوله‌ای

۳۴

بینابینی کلیه

Laurence H. Beck, David J. Salant

التهاب یا فیبروز بافت بینابینی کلیه و آتروفی جزء لوله‌ای از پیامدهای شایع بیماری‌هایی هستند که گلوبمرول‌ها یا عروق را درگیر می‌کنند. اما گروهی از اختلالات هم هستند که جدای از این پدیده ثانویه به صورت اولیه لوله‌ها و بافت بینابینی را درگیر می‌کنند، و گلوبمرول‌ها و عروق کلیوی را نسبتاً دست‌نخورده باقی می‌گذارند. برای سهولت کار این اختلالات را به دو دسته نفريت لوله‌ای - بینابینی^۱ (TIN) حاد و مزمن تقسیم می‌کنند (جدول ۱-۳۴).

1- tubulointerstitial nephritis (TIN)

اختلالات لوله‌ای بینابینی حاد

نفریت بینابینی حاد

عوامل درمانی

- آنتی‌بیوتیک‌ها (β -لاکتام‌ها، سولفونامیدها، کینولون‌ها، وانکومایسین، اریترومایسین، لینزولید، مینوسیکلین، ریفامپین، اتامبوتول، آسیکلوویر)
- داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، مهارکننده‌های COX-2
- دیورتیک‌ها (ندرنا، تیازیدها، دیورتیک‌های قوس، تربامترن)
- ضد تشنجه‌ها (فنی‌توئین، والپروات، کاربامازپین، فنوباریتال)
- متفرقه (مهارکننده‌های پمپ پروتون، H_2 بلوکرها، کاپتوپریل، مزالازین، ایندیناویر، آلوپورینول، لنالیدومید)

عفونت

- باکتری‌ها (استرپتوکوک، استافیلوکوک، لژیونلا، سالمونلا، بروسلا، یرسینیا، کورینه‌باکتریوم دیفتری)
- ویروس‌ها (EBV، CMV، هانتاویروس، HIV، پولیوویروس)
- متفرقه (لپتوسپیروز، ریکتزیا، مایکوپلازما، هیس‌توپلازما)

خودایمنی

- نفریت لوله‌ای بینابینی همراه با یوئیت (TINU)
- سندرم شوگرن
- لوپوس اریتماتوی سیستمیک
- نفریت بینابینی گرانولوماتوز
- بیماری سیستمیک مربوط به IgG4
- نفریت بینابینی خودایمن ایدیوپاتیک

اختلالات انسدادی حاد

- نفروپاتی سیلندری زنجیره سبک («کلیه ملوفا»)
- نفروپاتی حاد ناشی از فسفات
- نفروپاتی حاد ناشی از اورات

اختلالات لوله‌ای بینابینی مزمن

- ریفلکس مثانه - حالب / نفروپاتی ناشی از ریفلکس
- بیماری سلول داسی‌شکل
- مواجهه مزمن با سموم یا عوامل درمانی
- مسکن‌ها، به‌ویژه آنهایی که محتوی فناستین هستند
- لیتیوم
- فلزات سنگین (سرب، کادمیوم)
- اسید آریستولوشیک (علف‌چینی و نفروپاتی‌های بومی بالکان)
- مهارکننده‌های کلسینورین (سیکلو‌سپورین، تاکرولیموس)

اختلالات متابولیک

- هیپرکلسمی و/یا نفروکلسینوز
- هیپراوریسمی
- هیپوکالمی طولانی‌مدت
- هیپراگزالوری
- سیستینوزیس (فصل ۳۳۹ را ببینید)

اختلالات کیستی و ارثی (فصل ۳۳۹ را ببینید)

- بیماری کلیه پلی‌کیستیک
- نفرون‌فتیزیس
- بیماری کلیه با مدولای کیستیک بزرگسالان
- کلیه با مدولای اسفنجی

متفرقه

- پیری
- گلوومرولونفریت مزمن
- انسداد مزمن مجاری ادرار
- بیماری عروقی و ایسکمی
- نفریت ناشی از پرتوتابی (نادر)

TIN حاد اغلب با نارسایی حاد کلیه بروز می‌یابد (فصل ۳۳۴). ماهیت حاد این دسته از اختلالات ممکن است در اثر ارتشاحات التهابی التهابی ایجاد شود که باعث ادم بافتی، آسیب سلول‌های لوله‌ای و سرکوب جریان لوله‌ای، یا انسداد کامل لوله‌ها توسط سیلندرها، تکه‌های سلولی، یا کریستال‌ها می‌شود. گاهی اوقات در اثر اتساع کپسول کلیه در در پهلوی به وجود می‌آید. ته‌نشست ادراری اغلب با گلبول‌های سفید و سیلندرها سلولی فعال است، اما این امر بستگی به ماهیت دقیق اختلال مورد نظر دارد.

ویژگی‌های بالینی TIN مزمن روندی آهسته‌تر دارند و می‌توانند با اختلالات کارکرد لوله‌ای، از جمله پلی‌اوری در اثر اختلال در توانایی تقلیظ (دیابت بی‌مره نفروژنیک)، اختلال در بازجذب لوله نزدیک که به ویژگی‌های سندرم فانکونی منجر می‌شود [گلیکوزوری، فسفاتوری، آمینواسیدوری، هیپوکالمی، و اسیدوز لوله‌ای کلیوی نوع (RTA) II ناشی از بیکربناتوری]، یا اسیدوز متابولیک فاقد شکاف آنیونی و هیپرکالمی (RTA نوع IV) ناشی از اختلال در فرآیند تولید آمونیاک، همچنین ازوتمی پیش‌رونده [افزایش کراتینین و نیتروژن اوره خون (BUN)]، تظاهر کنند. اغلب پروتئینوری متوسطی وجود دارد (به ندرت $< 2 \text{ g/d}$) که به کاهش بازجذب لوله‌ای پروتئین‌های پالایش شده مربوط می‌شود؛ با این وجود در بعضی شرایط در اثر ایجاد گلودمولواسکلروزیس کانونی قطعه‌ای (FSGS) ممکن است آلبومینوری طیف نفروژنیک ایجاد شود. در سونوگرافی کلیه ممکن است تغییراتی از «بیماری کلیوی پزشکی»^۱ مشاهده شود، از جمله افزایش اکوزنیست^۲ پارانشیم کلیه همراه با فقدان تمایز قشری مدولایی، برجسته‌شدن پیرامیدهای کلیه، و در بعضی شرایط جوشگاه‌های قشری. آسیب‌شناسی غالب در TIN مزمن فیبروز بینابینی همراه با ارتشاح پراکنده سلول‌های تک‌هسته‌ای و آتروفی گسترده لوله‌ها، اتساع مجرای داخلی، و ضخیم‌شدن غشای پایه لوله‌ها است. به علت ماهیت غیراختصاصی بافت‌شناختی - آسیب‌شناختی، نمونه‌های بیوپسی به ندرت یک تشخیص اختصاصی را مطرح می‌کنند. به این ترتیب تشخیص به بررسی دقیق شرح حال، مواجهه با داروها یا سموم، علایم همراه، و مطالعات تصویربرداری وابسته است.

نفريت بينابيني حاد

در سال ۱۸۹۷ کانسیلین^۲ در گزارش‌های پزشکی و جراحی

بیمارستان شهر بوستون هشت مورد نفریت بینابینی حاد^۳ (AIN) را گزارش کرد؛ سه مورد از آنها عوارض پس از عفونت تب مخملک و دو مورد پس از دیفتری بوده‌اند. وی بعدها این ضایعه را به این شکل توصیف کرد: «التهاب حاد کلیه که مشخصه آن تراوش^۴ مایع و سلول در بافت بینابینی است که با دژنراسیون اپیتلیوم همراه است، اما به آن وابسته نیست؛ این ترشحات چرکی نیستند و ضایعات می‌توانند منتشر یا کانونی باشند». در حال حاضر AIN اغلب به عنوان واکنشی آلرژیک نسبت به یک دارو در نظر گرفته می‌شود (جدول ۱-۳۴۰). AIN ناشی از سیستم ایمنی می‌تواند بخشی از یک سندرم خودایمن شناخته شده باشد، اما در برخی موارد علی‌رغم وجود ویژگی‌های مطرح‌کننده سبب‌شناسی ایمنولوژیک علت قابل تشخیصی وجود ندارد (جدول ۱-۳۴۰).

نفريت بينابيني آلرژيك

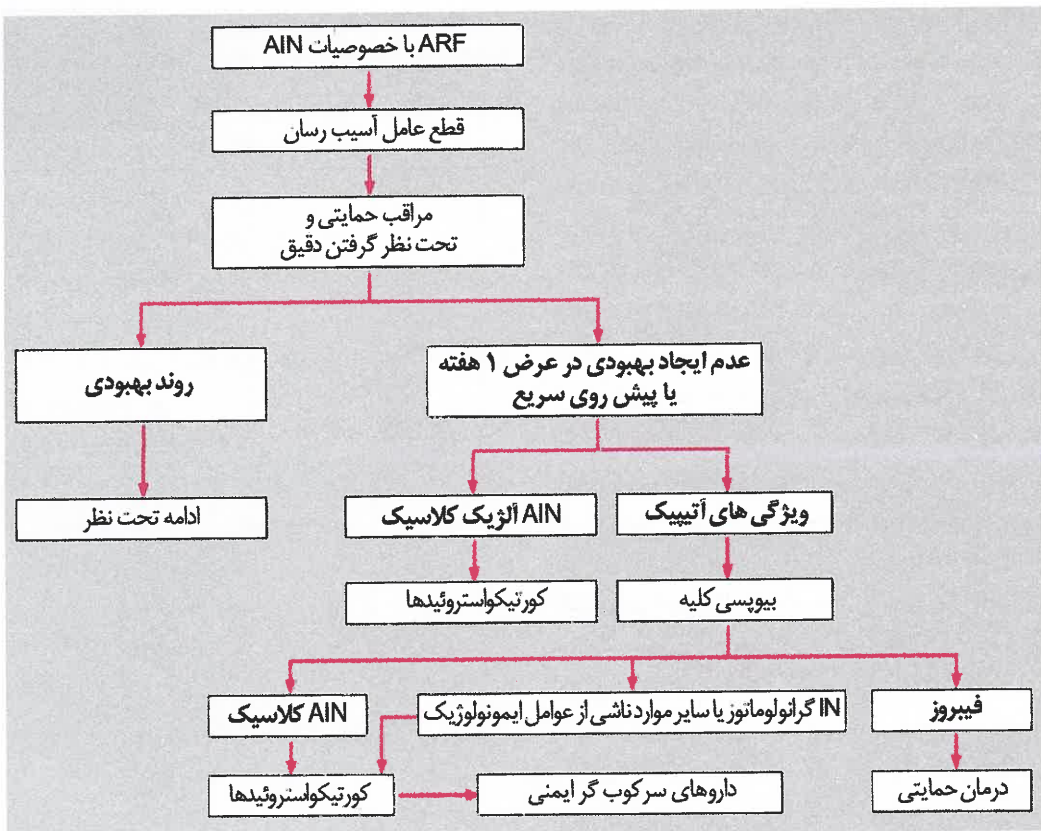
با اینکه AIN‌هایی که ماهیت آنها با بیوپسی ثابت شده، عامل حدود کمتر از ۱۵٪ از موارد نارسایی حاد توجیه نشده کلیه هستند، این احتمال وجود دارد که این رقم از بروز واقعی این بیماری بسیار کمتر باشد. دلیل این مسئله این است که اغلب اوقات در بیمارانی که کراتینین سرم آنها در حال بالا رفتن است، داروهای بالقوه مشکل‌ساز شناسایی و به‌صورت تجربی قطع می‌شوند، بدون اینکه برای اثبات تشخیص AIN بیوپسی کلیوی صورت گیرد.

ویژگی‌های بالینی تظاهرات کلاسیک AIN از جمله تب، بثورات، ائوزینوفیلی محیطی، و نارسایی الیگوریک کلیه پس از ۷-۱۰ روز درمان با متی‌سیلین یا آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام دیگر به ندرت اتفاق می‌افتد. اغلب اوقات بالا رفتن کراتینین سرم بیماران به‌طور اتفاقی کشف می‌شود یا علایم مربوط به نارسایی حاد کلیه (فصل ۳۳۴) تظاهر می‌کنند. واکنش‌های آتیپیک هم رخ می‌دهند؛ بارزترین آنها AIN ناشی از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAID) که در آن تب، بثورات، و ائوزینوفیلی نادر هستند ولی نارسایی حاد کلیه همراه با پروتئینوری شدید شایع است. شکلی از AIN شدید و با شروع سریع، ممکن است در اثر مصرف مجدد ریفامپین پس از یک دوره عدم مصرف آن رخ دهد.

1- medical renal disease 2- Councilman

3- acute interstitial nephritis

4- exudation



شکل ۱-۳۴۰. الگوریتم درمان نفریت بینابینی حاد آلتریک و AIN ناشی از سایر عوامل ایمونولوژیک. ARF: نارسایی حاد کلیه؛ IN، نفریت بینابینی؛ برای اطلاع از داروهای سرکوب کننده ایمنی مورد استفاده در موارد مقاوم یا عودکننده AIN به متن کتاب مراجعه کنید.

تشخیص لازم نیست اما ارتشاح لوله ای و بینابینی گسترده گلبول های سفید، از جمله ائوزینوفیل ها را نشان می دهد.

نفریت بینابینی آلتریک

درمان

قطع داروی آسیب رسان اغلب منجر به بهبودی آسیب کلیوی می شود. اما بسته به مدت زمان مواجهه با داروی آسیب رسان و درجه اتروپی لوله ای و فیبروز بینابینی، امکان دارد آسیب کلیوی کاملاً قابل بهبود نباشد. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها می تواند بهبودی کلیه را تسریع کند، اما به نظر نمی رسد بر بقای طولانی مدت کلیه اثری داشته باشد. بهترین مورد استفاده از این درمان برای موارد نارسایی شدید کلیه است که دیالیز در پیش رو دارند یا در مواردی که عملکرد کلیه با وجود قطع دارو هنوز بدتر می شود (شکل ۱-۳۴۰ و جدول ۲-۳۴۰).

واکنش های پنهانی به عوامل ذکر شده در جدول ۱-۳۴۰ می توانند به آسیب لوله ای بینابینی پیش رونده منجر شوند. مثال های آن شامل مهارکنندگان پمپ پروتونی، و به ندرت سولفونامید و مشتقات ۵-امینوسالسیلات (مزالازین و سولفاسالازین) و داروهای ضد تروروپروسی هستند.

تشخیص یافتن نارسایی کلیوی توجیه نشده با یا بدون الیگوری و مواجهه با یک داروی بالقوه آسیب رسان به طور معمول منجر به تشخیص می شود. ائوزینوفیلی در خون محیطی به نفع تشخیص بیماری است، اما تنها در اقلیتی از بیماران وجود دارد. در تجزیه ادرار پیوری همراه با سیلندرهای گلبول سفید و همآچوری دیده می شود. ائوزینوفیلی ادراری برای AIN نه حساس است و نه اختصاصی؛ به همین دلیل اندازه گیری آن توصیه نمی شود. بیوپسی کلیه در کل برای

نفریت لوله‌ای بینابینی همراه با یوئیت (TINU)

TINU یک بیماری خودایمنی سیستمیک با سبب‌شناسی ناشناخته است. این بیماری مسؤول کمتر از ۵٪ تمام موارد AIN است که زنان را سه برابر بیشتر از مردان درگیر می‌کند، و سن میانه شروع آن ۱۵ سال است. شاه‌علامت ویژگی‌های آن علاوه بر نفریت بینابینی با غلبه لنفوسیتی (شکل ۲-۳۴۰)، یک یوئیت قدامی دردناک است که اغلب دوطرفه و همراه با تاری دید و فوتوفوبی است. به علت اینکه علایم چشمی تنها در یک سوم موارد همراه با بیماری کلیوی یا پیش از آن رخ می‌دهند، تشخیص بیماری دشوار است. ویژگی‌های خارج کلیوی دیگر شامل تب، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، درد شکمی، و درد مفاصل است. حضور این علایم در کنار بالا رفتن کراتینین، پیوری استریل، پروتئینوری خفیف، ویژگی‌های سندرم فانکونی، و افزایش سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) باید ظن به وجود این اختلال را برانگیزد. سرولوژی‌های انجام شده برای بیماری‌های خودایمنی شایع تر معمولاً منفی‌اند، و تشخیص TINU اغلب پس از رد سایر دلایل یوئیت و بیماری کلیوی، مانند سندرم شوگرن، بیماری بهجت، سارکوئیدوز، و لوپوس اریتماتوز سیستمیک در نظر گرفته می‌شود. علایم بالینی به‌طور تپیک در کودکان خودمحدودشونده‌اند، اما در بزرگسالان تمایل به شعله‌وری دوباره دارند. تظاهرات کلیوی و چشمی به‌طور کلی به خوبی به گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی پاسخ می‌دهند هر چند ممکن است درمان نگاه‌دارنده برای ممانعت از شعله‌وری دوباره با داروهایی مانند متوترکسات، آزاتیوپرین یا میکوفنولات ضرورت یابد (شکل ۱-۳۴۰ و جدول ۲-۳۴۰).

لوپوس اریتماتوز سیستمیک

در اغلب موارد نفریت لوپوسی کلاس III یا IV در کنار ضایعه گلومرولی، یک واکنش التهابی بینابینی با سلول تک‌هسته‌ای وجود دارد (فصل ۳۳۸)، و رسوب کمپلکس‌های ایمنی را می‌توان در غشاهای پایه لوله‌های کلیوی قریب به ۵۰٪ موارد پیدا کرد. با این حال گاهی التهاب لوله‌ای بینابینی غالب است و بیماری ممکن است به جای ویژگی‌های گلومرولونفریت با ازوتمی و RTA نوع IV تظاهر بیابد.

انسدیکاسیون‌های کاربرد
کورتیکواستروئیدها و سرکوب‌کننده‌های
سیستم ایمنی در نفریت بینابینی

جدول ۱-۶۵

اندیکاسیون مطلق

- سندرم شوگرن
- سارکوئیدوز
- نفریت بینابینی ناشی از SLE
- بزرگسالان مبتلا به TINU
- نفریت بینابینی گرانولوماتوز ایدئوپاتیک و سایر نفریت‌های بینابینی گرانولوماتوز

اندیکاسیون‌های نسبی

- AIN ناشی از داروها یا ایدئوپاتیک همراه با:

- پیش‌روی سریع نارسایی کلیه
- ارتشاحات منتشر در بیوسپی
- نیاز سریع به دیالیز
- تأخیر در بهبودی
- کودکان مبتلا به TINU
- AIN پس از عفونت همراه با تأخیر در بهبودی

TINU: tubulointerstitial nephritis with uveitis

سندرم شوگرن

سندرم شوگرن یک اختلال خودایمن سیستمیک است که به‌طو عمده غدد برون‌ریز، به خصوص غدد بزاقی و اشکی را درگیر می‌کند و منجر به علایمی مانند خشکی چشم و دهان تحت عنوان «سندرم سیکا» می‌شود (فصل ۳۸۳). نفریت لوله‌ای بینابینی با غلبه ارتشاح لنفوسیتی شایع‌ترین تظاهر کلیوی سندرم شوگرن است و می‌تواند با RTA دیستال، دیابت بی‌مزه نفروژنیک، و نارسایی متوسط کلیه همراه باشد. آزمون سرولوژیک مثبت برای آنتی‌بادیهای آنتی - (SS-A)Ro و آنتی - (SS-B) La به شدت به نفع تشخیص بیماری است. نسبت زیادی از مبتلایان به سندرم شوگرن هیپرگاماگلوبولینمی پلی‌کلونال نیز دارند. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها آغاز می‌شود هر چند ممکن است بیماران نیازمند درمان نگاه‌دارنده با آزاتیوپرین یا میکوفنولات موفقیت جهت جلوگیری از شعله‌ور شدن دوباره باشند (شکل ۱-۳۴۰ و جدول ۲-۳۴۰).

بیماری سیستمیک ناشی از IgG4

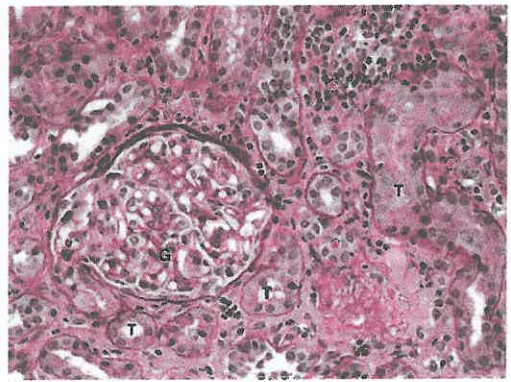
شکلی از AIN که مشخصه آن ارتشاح متراکم التهابی حاوی پلاسماسل‌های بیان‌کننده IgG4 است می‌تواند در قالب بخشی از سندرمی که تحت عنوان بیماری سیستمیک ناشی از IgG4 نامیده می‌شود، بروز یابد. در این بیماری پانکراتیت خودایمن، کلاثریت اسکروزان، فیبروز خلف صفاقی، و سیال-آدنیت اسکروزان مزمن^۱ (مقلد سندرم شوگرن) نیز ممکن است به‌طور متغیر تظاهر کنند. ضایعات فیبروتیک که تومورهای کاذب^۲ را تشکیل می‌دهند، به زودی در اعضای درگیر جایگزین ارتشاحات التهابی اولیه می‌شوند و اغلب از ترس بدخیمی واقعی کار به بیوپسی یا برداشت جراحی ضایعه می‌انجامد. اگرچه هنوز نقش IgG4 در پاتوژن بیماری شناخته نشده است. در صورتی که تشخیص صحیح باشد، گلوکوکورتیکوئیدها به‌طور موفقیت‌آمیزی در درمان خط اول این گروه از اختلالات استفاده می‌شوند.

AIN ایدیوپاتیک

بعضی از بیماران با علایم بافت‌شناسی و بالینی تیپیک AIN مراجعه می‌کنند. اما شواهدی از مواجهه با داروها یا ویژگی‌های بالینی یا سرولوژیک بیماری‌های خودایمن در آنها یافت نمی‌شود. حضور اتوانتی‌بادی‌ها در بعضی موارد برعلیه یک آنتی‌ژن لوله‌ای مشابه آنچه در موش‌های صحرایی مبتلا به شکل القایی نفريت بينابينی رخ می‌دهد، مطرح‌کننده این است که احتمالاً پاسخی خودایمنی در کار است. همانند TINU و نفريت بينابينی گرانولوماتوز، AIN ایدیوپاتیک هم به درمان گلوکوکورتیکوئیدی پاسخ می‌دهد اما ممکن است پس از آن دوباره بیماری شعله‌ور شود و نیازمند درمان نگاه‌دارنده با عامل سرکوب‌گر ایمنی دیگری باشد (شکل ۱-۳۴۰ و جدول ۲-۳۴۰).

AIN ناشی از عفونت

AIN می‌تواند به شکل یک واکنش التهابی موضعی به عفونت میکروبی رخ دهد (جدول ۱-۳۴۰) و باید از پیلونفريت باکتریایی حاد (فصل ۱۶۲) افتراق داده شود. پیلونفريت باکتریایی حاد باعث نارسایی حاد کلیه نمی‌شود، مگر اینکه



شکل ۲-۳۴۰. نفريت بينابينی حاد (AIN) در بیماری که با التهاب حاد غنبيه، تب پایین، سرعت رسوب گلبول قرمز ۱۰۳، پیوری و سیلندرهای سلولی در آزمایش تجزیه ادرار، مراجعه کرده است و کراتینین سرم وی به تازگی تا $2/4 \text{ mg/dL}$ بالا رفته است. التهاب غنبيه و AIN هر دو بعد از درمان با متیل پردنیزولون داخل وریدی بهبود یافتند. در این بیوپسی کلیه که با PAS رنگ شده است، یک ارتشاح بينابينی تک‌هسته‌ای (ستاره‌ها) و ادم که لوله‌ها (T) و گلومرول‌های (G) طبیعی را از هم جدا می‌کند، مشاهده می‌شود. برخی از لوله‌ها حاوی بقایای سلولی و سلول‌های التهابی ارتشاحی هستند. یافته‌های این بیوپسی از یافته‌هایی که در موارد AIN ناشی از دارو مشاهده می‌شوند، غیرقابل افتراق هستند. PAS، اسیدشيف دوره‌ای.

نفريت بينابينی گرانولوماتوز

بعضی از بیماران ممکن است با ویژگی‌های AIN مراجعه کنند اما سیری طولانی و عودکننده داشته باشند. بیوپسی کلیه در این بیماران ارتشاح التهابی مزمن تر همراه با گرانولوماها و سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای را نشان می‌دهد. اغلب بیماری مرتبط یا علتی برای آن یافت نمی‌شود. اما در بعضی از این موارد ممکن است تظاهرات ریوی، پوستی، یا سایر تظاهرات سیستمیک سارکوئیدوز مانند هیپرکلسمی وجود داشته باشند یا در مراحل بعدی ظاهر شوند. اغلب بیماران چنانچه در درمان زود هنگام گلوکوکورتیکوئیدی را پیش از ایجاد فیبروز بينابينی بارز و آتروفی لوله‌ای دریافت کنند، تا حدودی بهبود می‌یابند (جدول ۲-۳۴۰). ممکن است در افرادی که به دنبال قطع استروئید بیماری‌شان به دفعات شعله‌ور می‌شود، نیاز به استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی دیگر باشد (شکل ۱-۳۴۰). پیش از شروع درمان باید سل را رد کرد زیرا سل نیز یکی از علل نادر نفريت بينابينی گرانولوماتوز است.

1- chronic sclerosing sialadenitis

2- pseudo tumor

گروه تبادل جزوات پزشکی

اوریک با استفاده از دیورز قلیایی، هنگامی که الیگوری ایجاد شده است، می تواند سودمند باشد؛ با این حال معمولاً برای پایین آوردن سریع سطوح اسید اوریک و بازگرداندن عملکرد کلیوی نیاز به درمان اورژانسی با همدیالیز یا راسبوریکاز^۵ که یک اورات اکسیداز نو ترکیب است، می باشد.

رسوب کریستال های اگزالات کلسیم در سلول های لوله ای و بافت بینابینی ممکن است در بیمارانی که از مسمومیت با اتیلن گلیکول جان سالم به در برده اند، در بیماران مبتلا به هیپراگزالوری روده ای ناشی از برداشت جراحی ایلئوم یا عمل بای پس روده کوچک، و در مبتلایان به هیپراگزالوری ارثی (فصل ۳۴۲)، منجر به اختلال پایدار در عملکرد کلیه شود. نفروپاتی حاد ناشی از فسفات، اگرچه ناشایع است، اما عارضه جدی استفاده از فسفوسودی^۶ خوراکی به عنوان ملین یا برای آماده سازی روده پیش از کولونوسکوپی است. این بیماری در اثر رسوب کریستال فسفات کلسیم در لوله ها و بافت بینابینی رخ می دهد و به خصوص در موارد اختلال زمینه ای کلیوی و کاهش حجم حاصل می شود. در نتیجه در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه نباید از فسفو - سودا استفاده کرد.

نفروپاتی سیلندری زنجیره سبک

بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما ممکن است در زمینه کاهش حجم، عفونت، هیپرکلسمی، یا پس از مواجهه با NSAID ها یا داروهای حاجب رادیوگرافی دچار نارسایی حاد کلیه شوند. تشخیص نفروپاتی سیلندری زنجیره سبک^۷ (LCCN) - عموماً با نام کلیه میلوما^۸ شناخته می شود - باید در بیمارانی که پس از تصحیح عامل تسریع کننده بهبود نمی یابند، یا بیماران مسنی که نارسایی کلیه آنها با علت دیگری توجیه نمی شود، لحاظ شود.

در این اختلال زنجیره های سبک ایمونوگلوبولینی تک دودمانی پالایش شده (پروتئین های بنس - جونز) با پروتئین تام هورسفال ترشح شده در لوله دیستال تجمع داخل لوله ای ایجاد می کنند. سیلندرها علاوه بر مسدود کردن

هر دو کلیه را درگیر کند یا شوک سپتیک ایجاد کند. در حال حاضر AIN ناشی از عفونت بیشتر در بیماران دچار نقص ایمنی ایجاد می شود به ویژه در گیرندگان پیوند کلیه که پولیوماویروس BK در آنها باز فعال شده است (فصل ۱۶۹ و ۳۳۷).

اختلالات رسوب کریستال و بیماری های انسدادی لوله ها

نارسایی حاد کلیه ممکن است در اثر رسوب انواع مختلف کریستال ها در سلول های لوله ای و بافت بینابینی و یا در اثر انسداد لوله ها توسط آنها اتفاق بیافتد. نارسایی حاد الیگوریک کلیه که اغلب با درد پهلو ناشی از انسداد لوله ای همراه است، ممکن است در بیمارانی که تحت درمان با سولفادایزین برای درمان توکسوپلاسموز، ایندیناویر^۱ و آتازاناویر^۲ برای درمان HIV، و آسیکلوویر وریدی برای درمان عفونت های شدید ویروس هرپس هستند، رخ دهد. در آزمایش تجزیه ادرار کریستال های «خوشه ای گندم»^۳ سولفونامید، خوشه های منفرد یا موازی از کریستال های سوزنی شکل ایندیناویر، یا کریستال های سوزنی شکل قرمز - سبز دوانعکاسی^۴ آسیکلوویر دیده می شوند. این عارضه به طور کل با کاهش حجم تسریع می شود و با جبران حجم با سالین و قطع دارو برگشت پذیر است. نوعی AIN واضح ناشی از رسوب کریستال ایندیناویر، که از بیماری انسدادی متمایز است نیز گزارش شده است.

انسداد لوله ای حاد همچنین علت نارسایی کلیه الیگوریک در بیماران مبتلا به نفروپاتی حاد ناشی از اورات است. این بیماری به طور تیبیک در اثر هیپراوریسمی شدید ناشی از سندرم لیز تومور در بیماران مبتلا به اختلالات لنفوپرولیفراتیو یا میلوپرولیفراتیو که با عوامل سیتوتوکسیک درمان می شوند رخ می دهد، اما ممکن است به صورت خودبه خودی پیش از شروع درمان هم رخ دهد (فصل ۳۳۱).

کریستال سازی اسید اوریک در لوله ها و سیستم جمع کننده منجر به انسداد کامل یا نسبی مجاری جمع کننده لگنچه کلیه، یا حالب می شود. رسوب متراکمی از کریستال های اسید اوریک دوانعکاسی در ادرار یافت می شوند که معمولاً با همافوری آشکار یا میکروسکوپی همراه است. پیشگیری با آلپورینول خطر نفروپاتی ناشی از اسید اوریک را کاهش می دهد، اما هنگامی که لیز تومور رخ داده باشد، بی فایده است. تلاش برای افزایش جریان لوله ای و حلالیت اسید

1- indinavir

2- Atazanavir

3- sheaf of weath

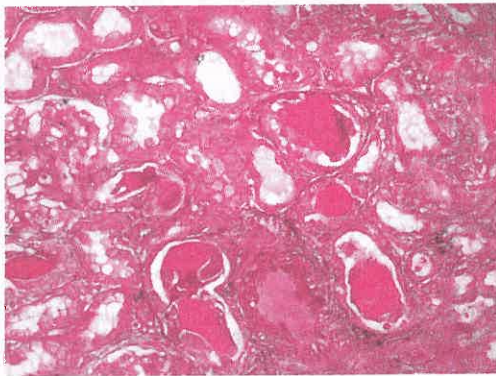
4- birefringement

5- rasburicase

6- phospho-soda

7- light chain cast nephropathy

8- myeloma kidney



شکل ۳-۳۴۰. نمای بافت‌شناسی نفروپاتی سیلندری میلوما. بیوپسی کلیه رنگ شده با هماتوکسیلین - ائوزین که در آن لوله‌های آتروفیک زیادی که با سیلندرهاى ائوزینوفیل پر شده‌اند، نشان داده شده است (سیلندرها حاوی پروتئین بنس - جونز هستند). واکنش سلول‌های غول‌آسا این لوله‌ها را احاطه کرده‌اند.

ارتشاح لنفوماتوز کلیه

ارتشاح بافت بینابینی توسط لنفوسیت‌های B بدخیم یکی از یافته‌های شایع در تشریح پیکر بیمارانی است که در اثر لوسمی لنفوسیتیک مزمن و لنفوم غیرهوچکین فوت کرده‌اند؛ با این حال این یافته معمولاً تصادفی است. این ارتشاحات به ندرت می‌توانند باعث بزرگ‌شدن شدید کلیه‌ها و نارسایی اولیگوریک حاد کلیه شوند. هر چند کاربرد دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها و شیمی‌درمانی به دنبال آن اغلب به بهبود عملکرد کلیه می‌انجامد، پیش‌آگهی در چنین مواردی در کل ضعیف است.

بیماری‌های لوله‌ای بینابینی مزمن

بهبود اقدامات شغلی و سلامت عمومی در کنار منع فروش مسکن‌های محتوی فناستین به صورت بدون نسخه منجر به کاهش چشمگیری در بروز نفريت بنابینی مزمن (CIN) ناشی از مواجهه با فلزات سنگین - به‌ویژه سرب و کادمیوم - و نفروپاتی ناشی از مسکن‌ها در آمریکای شمالی شده است. در حال حاضر CIN اغلب ناشی از ایسکمی کلیوی یا ثانویه به یک بیماری گلوبروولی اولیه است (فصل ۳۳۸). اشکال

جریان لوله‌ای در نفرون‌های درگیر، باعث تحریک واکنش سلول غول‌آسا^۱ یا جسم خارجی^۲ می‌شوند و می‌توانند باعث پارگی لوله شوند که به فیبروز بینابینی منجر می‌شود (شکل ۳-۳۴۰). هر چند LCCN به‌طور کلی در بیماران شناخته شده مبتلا به مولتیپل میلوما که دچار بار زیاد پلازما سل هستند ایجاد می‌شود، اما در بیمارانی که گاموپاتی تک دودمانی دارند نیز باید به عنوان تشخیصی محتمل در نظر گرفته شود، حتی اگر میلوما آشکار وجود نداشته باشد. زنجیره‌های سبک تک‌دودمانی پالایش شده در غیاب انسداد می‌توانند تظاهرات کلیوی با شدت کمتر داشته باشند که علت آن مسمومیت مستقیم سلول‌های لوله‌ای پروگزیمال و تشکیل کریستال داخل سلولی است. این امر می‌تواند منجر به اختلالات لوله‌ای ایزوله از جمله RTA و سندرم فانکونی کامل شود.

تشخیص سرنخ‌های بالینی برای تشخیص شامل آنمی، درد استخوان، هیپرکلسمی، باریک شدن غیرطبیعی شکاف آنیونی به علت هیپوآلبومینمی و هیپرگاماگلوبولینمی است. آزمون نواری ادرار^۳ آلبومین را تشخیص می‌دهد ولی زنجیره‌های سبک‌ایمونوگلوبولین را شناسایی نمی‌کند؛ با این حال تشخیص آزمایشگاهی افزایش مقادیر پروتئین در یک نمونه لحظه‌ای^۴ ادرار و نتیجه منفی نوار ادراری به شدت مطرح‌کننده وجود پروتئین بنس جونز در ادرار است. سرم و ادرار باید هر دو برای الکتروفورز پروتئین و ایمونوفیکساسیون فرستاده شوند تا باندهای تک‌دودمانی احتمالی شناسایی شوند. در حال حاضر یک روش حساس برای تشخیص زنجیره‌های آزاد ادرار و سرم وجود دارد.

نفروپاتی سیلندری زنجیره سبک

درمان

هدف درمان اصلاح عوامل مستعدکننده‌ای همچون کاهش حجم و هیپرکلسمی، قطع داروهای نفروتوکسیک احتمالی، و درمان دیسکراسی پلاسماسل زمینه‌ای است (فصل ۱۳۶)؛ ارزش پلاسمافرز برای حذف زنجیره‌های سبک در LCCN مورد سؤال است.

1- giant cell

2- foreign body

3- dipstick

4- spot urine

در طول چندین سال پیش‌روی می‌کند تا به بیماری مرحله نهایی کلیه بیانجامد. در صورت درگیری یک کلیه بیماری ممکن است تشخیص داده نشود، مگر در مواردی که فشارخون بالا وجود داشته باشد. سونوگرافی کلیه در بزرگسالان به صورت مشخص کلیه‌های کوچک غیرقرینه را نشان می‌دهد، که حاشیه نامنظم، قشر نازک شده، و در بعضی نواحی هیپرتروفی جبرانی دارند (شکل ۴-۳۴).

ریفلاکس مثانه - حالب و نفروپاتی ناشی از ریفلاکس

درمان

نشان داده شده است که حفظ ادرار استریل در دوران کودکی روند ایجاد جوشگاه در کلیه‌ها را محدود می‌کند. کاشتن دوباره حالب‌ها درون مثانه از طریق جراحی در کودکان کم‌سن که ریفلاکس درجه بالای پایدار دارند، به منظور برگرداندن کفایت مثانه اندیکاسیون دارد. اما در نوجوانان یا بزرگسالان پس از اینکه جوشگاه‌سازی رخ داد، بی‌تأثیر است و اندیکاسیون ندارد. کنترل شدید فشارخون با استفاده از یک داروی مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) یا یک داروی بلوک‌کننده گیرنده آنژیوتانسین (ARB) و سایر داروها در کاهش پروتئینوری مؤثر است و می‌تواند به‌طور چشمگیری مانع تخریب بیشتر عملکرد کلیه شود.

نفروپاتی سلول داسی شکل

با توژنز و تظاهرات بالینی نفروپاتی سلول داسی در فصل ۳۴۱ شرح داده شده‌اند. شواهد آسیب لوله‌ای ممکن است در دوران کودکی و ابتدای نوجوانی در قالب پلی‌اوری مشاهده شوند. پلی‌اوری به علت کاهش توانایی تغلیظ ادرار یا اسیدوز لوله‌ای کلیوی نوع IV ایجاد می‌شود، که سال‌ها پیش از اینکه نفرون‌ها به‌طور قابل توجهی از دست بروند و یا پروتئینوری ناشی از FSGS ثانویه حاصل شود، رخ می‌دهد. تشخیص زودهنگام این اختلالات جزئی کلیوی یا ایجاد میکروآلبومینوری در یک کودک مبتلا به بیماری سلول داسی شکل می‌تواند ایجاب‌کننده مشاوره با یک نفرولوژیست و/یا درمان با ACEi‌های با دوز پایین باشد.

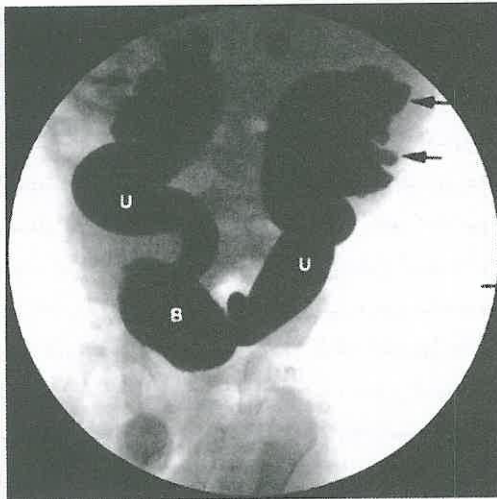
مهم دیگر CIN ناشی از ناهنجاری‌های تکاملی یا بیماری‌های ارثی همچون نفروپاتی ریفلاکس یا نفروپاتی سلول داسی شکل هستند و ممکن است تا سن نوجوانی یا بزرگسالی تشخیص داده نشوند. با وجود اینکه بازگرداندن آسیب صورت گرفته غیرممکن است، ولی در این گونه موارد با درمان فشارخون بالای گلومرولی، که عامل مشترک در ایجاد FSGS ثانویه و از دست رفتن پیش‌رونده نفرون‌های دارای عملکرد است، می‌توان از بدتر شدن بیماری جلوگیری کرد یا دست‌کم روند آن را کندتر کرد. بنابراین آگاهی و تشخیص زودهنگام بیماران در معرض خطر می‌تواند مانع از ایجاد بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) در آنها شود.

ریفلاکس مثانه - حالب و نفروپاتی ناشی از ریفلاکس

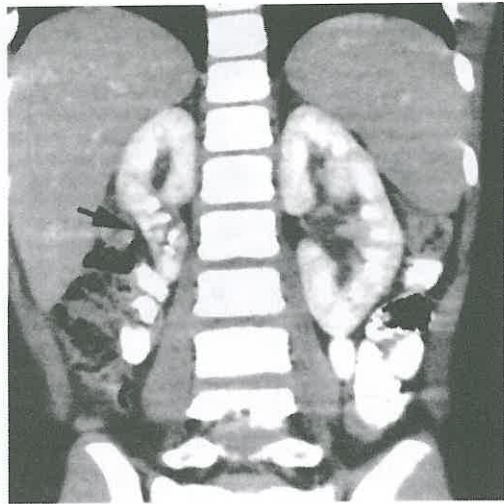
نفروپاتی ناشی از ریفلاکس^۱ پیامد ریفلاکس مثانه - حالب^۲ (VUR) یا دیگر ناهنجاری‌های ارولوژیک در اوایل دوران کودکی است. این بیماری پیش‌تر پیلونفریت مزمن نامیده می‌شد، زیرا این باور وجود داشت که از عفونت‌های راجعه دستگاه ادراری (UTIها) در زمان کودکی ناشی می‌شود. VUR از جریان پس‌گستر^۳ ادرار به‌صورت غیرطبیعی از مثانه به یک یا هر دو حالب و کلیه‌ها ناشی می‌شود که به علت نارسایی در پیچه‌های حالب مثانه‌ای^۴ و محل نامناسب آنها است (شکل ۴-۳۴). اگرچه ریفلاکس استریل با فشار بالا می‌تواند رشد طبیعی کلیه‌ها را مختل کند، زمانی که با UTI راجعه در ابتدای کودکی همراه شود، باعث جوشگاه‌سازی پراکنده^۵ در بافت بینابینی و آتروفی لوله‌ها می‌شود. از دست رفتن نفرون‌های دارای عملکرد باعث هیپرتروفی گلومرول‌های باقی‌مانده و سرانجام FSGS ثانویه می‌شود. نفروپاتی ناشی از ریفلاکس اغلب تا اوایل دوران بزرگسالی و تا هنگام انجام ارزیابی روتین یا طی بارداری که بیماری مزمن کلیوی شناسایی می‌شود، تشخیص داده نمی‌شود. بزرگسالان مبتلا اغلب بدون علامت هستند، اما ممکن است شرح حالی از خیس کردن طولانی رختخواب یا UTI راجعه در دوران کودکی را ذکر کنند و در آنها درجاتی از نارسایی کلیوی، فشارخون بالا، پروتئینوری خفیف تا متوسط، و ته‌نشست ادراری غیرقابل توجه مشاهده می‌شود. زمانی که هر دو کلیه درگیر شوند بیماری حتی در غیاب عفونت‌های ادراری یا ریفلاکس نیز اغلب به صورت پیوسته

1- reflux nephropathy
3- retrograde
5- patchy

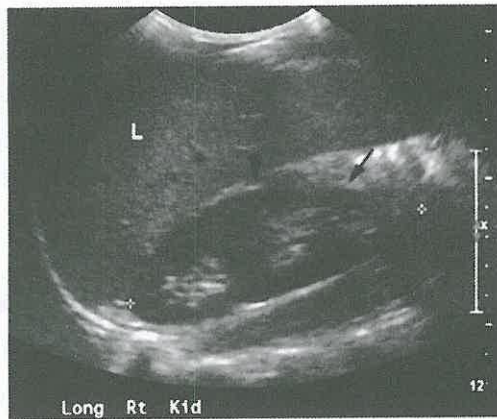
2- vesicoureteral
4- uretrovesical



A



B



C

شکل ۴-۳۴۰. عکس‌های رادیوگرافی از ریفلاکس مثانه - حالب (VUR) و نفروپاتی ناشی از ریفلاکس. A. سیستوگرام هنگام ادرار کردن در شیرخوار ۷ ماهه مبتلا به VUR شدید دوطرفه که با کاليس‌های چماقی (پیکان‌ها) و حالب‌های (U) پریپیچ و خم و متسع که وارد مثانه (B) می‌شوند، مشخص می‌شود. B. اسکن شکمی (بازسازی مقطع کروئال) در یک کودک که نشان‌دهنده جوشگاه‌سازی شدید بخش پایینی کلیه راست است (پیکان). C. سونوگرافی کلیه راست که نشان‌گر از دست‌رفتن پارانشیم در یل تحتانی به علت جوشگاه‌سازی (پیکان) و هیپرتروفی ناحیه میانی (سر پیکان) است.

جدول ۳-۳۴۰ علل عمده نکروز پاپیلاری

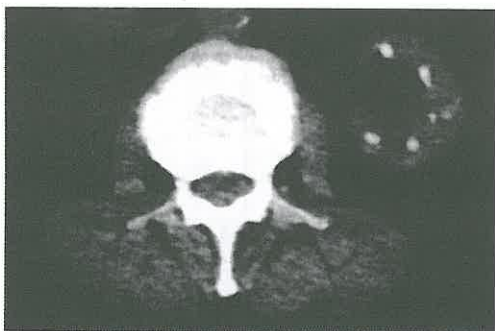
نفروپاتی ناشی از مسکن

نفروپاتی سلول داسی

دیابت همراه با عفونت مجاری ادراری

استفاده درازمدت از NSAID ها (نادر)

نکروز پاپیلاری می‌تواند در اثر ایجاد ایسکمی ناشی از داسی شدن گویچه‌های قرمز در عروق به نسبت هیپوکسیک و هیپرتون مدولای کلیه ایجاد شود و با هماچوری آشکار و انسداد حالب توسط یک پاپیلای ایسکمیک کننده شده خود را نشان دهد (جدول ۳-۳۴۰).



شکل ۵-۳۴۰. ظاهر رادیولوژیک نفروپاتی ناشی از مسکن‌ها. CT اسکن بدون ماده حاجب کلیه چپ آتروفیک را همراه با کلسیفیکاسیون‌های پایلاری با الگوی تاج گل نشان می‌دهد.

در معرض خطر بدخیمی اوروئلیال قرار دارند. طبق مطالعات گروهی (کوهورت) جدید در افرادی که کارکرد کلیوی پایه طبیعی دارند به نظر نمی‌رسد استفاده طولانی مدت از مقدار متوسط ترکیبات مسکن رایج موجود در ایالات متحده، از جمله استامینوفن و NSAIDها عامل ایجاد مجموعه یافته‌هایی باشد، که تحت عنوان نفروپاتی ناشی از مسکن‌ها شناخته می‌شوند، گرچه افرادی که دچار کاهش حجم هستند و مبتلایان به بیماری مزمن کلیه در معرض خطر بیشتر ابتلا به مسمومیت کلیه ناشی از NSAIDها قرار دارند. در هر حال توصیه می‌شود افرادی که زیاد از استامینوفن و NSAIDها استفاده می‌کنند از نظر وجود شواهد بیماری کلیوی غربالگری شوند.

نفروپاتی ناشی از اسید آریستولوشیک

نفروپاتی ناشی از گیاهان دارویی چینی و نفروپاتی اندمیک بالکان دو نوع CIN هستند که در ظاهر هیچ ارتباطی با یکدیگر ندارند اما به تازگی مشخص شده است که عامل زمینه‌ای سبب شناختی آنها اسید آریستولوشیک است و در حال حاضر نفروپاتی ناشی از اسید آریستولوشیک (AAN) نامیده می‌شوند. در نفروپاتی ناشی از گیاهان دارویی چینی، که نخستین بار در اوایل دهه ۱۹۹۰ در میان زنان جوانی که به منظور کاهش وزن از داروهای گیاهی چینی استفاده می‌کردند

ناهنجاری‌های لوله‌ای بینابینی ناشی از

گلومرولونفریت

گلومرولوپاتی‌های اولیه اغلب همراه با آسیب لوله‌ها و بافت بینابینی^۱ هستند. گاهی این مسئله ناشی از یک روند آسیب‌شناختی منفرد است که به طور همزمان گلومرول‌ها و بافت لوله‌ای - بینابینی را درگیر می‌کند، همان طور که در مورد رسوب کمپلکس ایمنی در نفریت لوپوسی مطرح است. با این حال اغلب اوقات تغییرات لوله‌ای بینابینی مزمن، به صورت پیامد ثانویه اختلال طولانی مدت در کارکرد گلومرول‌ها رخ می‌دهند. مکانیسم‌های بالقوه‌ای که بیماری گلومرولی می‌تواند با آنها آسیب لوله‌ای - بینابینی ایجاد کند عبارت‌اند از: آسیب ناشی از پروتئینوری به سلول‌های اپیتلیال، فعال شدن سلول‌های لوله‌ای از طریق سیتوکین‌ها و کمپلمان، یا کاهش جریان خون دور لوله‌ای که منجر به ایسکمی لوله‌ای بینابینی می‌شود، به خصوص در مورد گلومرول‌هایی که به علت گلومرولونفریت شدید از بین رفته‌اند. در بیماری که با بیماری پیشرفته کلیوی و چنین تابلویی مراجعه کرده است تشخیص علت آغازکننده از طریق بیوپسی کلیه اغلب دشوار است.

نفروپاتی ناشی از مسکن‌ها

نفروپاتی ناشی از مسکن^۲ در اثر استفاده طولانی مدت از ترکیبات مسکن حاوی فناستین^۳ (از سال ۱۹۸۳ در ایالات متحده ممنوع شده است)، آسپرین، و کافئین رخ می‌دهد. مشخصه شکل کلاسیک نفروپاتی ناشی از مسکن عبارت است از نارسایی کلیه، نکروز پایلاری (جدول ۳-۳۴۰) مربوط به بالا رفتن غلظت دارو تا حد سمی در بخش داخلی مدولا، و وجود نمای رادیوگرافی که نشان‌دهنده کلیه‌های کوچک و دارای جوشگاه همراه با کلسیفیکاسیون‌های پایلاری است و در بهترین حالت توسط توموگرافی کامپیوتری (CT) به تصویر کشیده می‌شود (شکل ۵-۳۴۰). همچنین ممکن است بیماران به علت ناتوانی در تغلیظ ادرار به پلی‌وری، و به علت آسیب لوله‌ای به اسیدوز متابولیک فاقد شکاف آنیونی نیز دچار شوند. ریزش پایلای کنده شده می‌تواند هم‌چوری آشکار و کولیک حالبی به علت انسداد ایجاد کند. در مقایسه با بیمارانی که به علل دیگر دچار نارسایی کلیه هستند افرادی که در اثر نفروپاتی ناشی از مسکن‌ها به بیماری کلیه مرحله نهایی دچار شده‌اند، بیشتر

1- interstitium

2- Analgesic nephropathy

3- phenacetin

ترمیم DNA است، ارتباط داده شده است و می تواند ناقلین جهش را نسبت به عوامل آسیب زای محیطی به DNA آسیب پذیر کند.

نفرورپاتی ناشی از لیتیوم

استفاده از نمک های لیتیوم برای درمان بیماری شیدایی - افسردگی^۱ می تواند پیامدهای کلیوی متعددی داشته باشد که شایع ترین آنها دیابت بی مزه نفروژنیک است که به شکل پرادراری و پرنوشی تظاهر می یابد. لیتیوم در سلول های اصلی لوله جمع کننده تجمع می یابد. این کار با ورود لیتیوم از طریق کانال سدیمی اپیتلیال (ENaC) و با مهار گلیکوژن سنتاز کیناز β و تنظیم کاهشی کانال های آبی آکوپورین تحت کنترل وازوپرسین توسط آن صورت می گیرد. نفریت لوله ای بینابینی با شیوع کمتر و در صورت استفاده طولانی مدت (بیش از ۲۰-۱۰ سال) از لیتیوم رخ می دهد و احتمال ابتلا به آن در بیمارانی که دوره های مکرر سطوح سمی لیتیوم را تجربه کرده اند، بیشتر است. یافته های موجود در بیوپسی کلیه عبارت اند از: فیبروز بینابینی و آتروفی لوله که با میزان گلومرولواسکلروز یا بیماری عروقی متناسب نیست، ارتشاح لنفوسیتی خفیف، و وجود کیست های کوچک یا اتساع لوله دور و مجاری جمع کننده که مشخصه بارز این اختلال است. شدت فیبروز بینابینی هم با طول مدت و هم با دوز تجمعی لیتیوم مرتبط است. افراد مبتلا به نفرورپاتی ناشی از لیتیوم به طور تیپیک بدون علامت هستند، پروتئینوری خفیف دارند، لکوسیت های موجود در ادرار آنها ناچیز است، و فشارخون طبیعی دارند. برخی بیماران در اثر FSGS ثانویه دچار پروتئینوری شدیدتری می شوند که ممکن است در از دست رفتن بیشتر عملکرد کلیه نقش داشته باشد.

نفرورپاتی ناشی از لیتیوم

درمان

عملکرد کلیوی باید به طور منظم در بیمارانی که لیتیوم مصرف می کنند بررسی شود و باید در بیمارانی که بیماری کلیوی زمینه ای دارند احتیاط کرد. استفاده از آمیلوراید برای مهار ورود لیتیوم از طریق ENaC و جلوگیری از ایجاد و درمان دیابت بی مزه نفروژنیک ناشی از لیتیوم و درمان آن مؤثر بوده

توصیف شد، یکی از مواد مضر اسیدآریستولوشیک بوده است که یک کارسینوژن شناخته شده از گیاه آریستولوشیا می باشد. گونه های متعدد گیاه آریستولوشیا قرن ها است که در طب سنتی گیاهی مورد استفاده بوده اند و با وجود ممانعت قانونی کاربرد آنها، در بسیاری از کشورها همچنان در دسترس هستند. شواهد مولکولی نشان دهنده نقش اسیدآریستولوشیک در ایجاد نفرورپاتی اندمیک بالکان نیز می باشند، که یک نفریت لوله ای بینابینی مزمن است که به طور عمده در شهرهای مسیر انشعابات رودخانه دانوب مشاهده شده است و نخستین بار در دهه ۱۹۵۰ توصیف شده است. نحوه دقیق مواجهه با این ماده به درستی شناخته نشده است ولی آلودگی محصولات غلات ناحیه به دانه گیاهان گونه آریستولوشیا بیش از همه محتمل است. مواجه طولانی مدت با اسید آریستولوشیک سبب ایجاد فیبروز بینابینی کلیه همراه با فقدان نسبی ارتشاحات سلولی می شود. ته نشین شدن ادراری خفیف است، لکوسیت ها به ندرت حضور دارند و تنها یک پروتئینوری ملایم مشاهده می شود. کم خونی ممکن است نامتناسب با سطح اختلال عملکرد کلیوی، شدید باشد. تشخیص دقیق AAN نیازمند وجود دو مورد از سه ویژگی ذیل است: بافت شناسی مشخص در بیوپسی کلیه؛ اثبات مصرف اسید آریستولوشیک؛ و شناسایی اتصالات آریستولا کتام - DNA در بافت های کلیه یا مجاری ادراری. ضایعات اخیر شاخص مولکولی آسیب ناشی از اسید آریستولوشیک به DNA را نمایش می دهند و اغلب حاوی ترانسورسیون A:T به T:A هستند. به دلیل این فعالیت جهش زایی، AAN با میزان بروز بسیار بالای سرطان اپیتلیوم ادراری در مجاری ادراری فوقانی همراه است و میزان این خطر با دوز تجمعی دارو متناسب است. تحت نظر گرفتن بیمار به وسیله CT اسکن، اورتروسکوپی، و سیتولوژی ادرار امری مطلوب است و اگر بیمار به مرحله ESRD رسید باید نفروراور ترک تومی دوطرفه را مدنظر داشت.

نفریت بینابینی کاریومگالیک

نفریت بینابینی کاریومگالیک نوع غیر معمولی از بیماری مزمن کلیوی با پیشرفت کند است که با پروتئینوری خفیف، فیبروز بینابینی، آتروفی لوله ای، و بزرگی غیرعادی هسته سلول های اپیتلیال لوله نزدیک همراه است. این بیماری به وقوع جهش هایی در ژن FAN1 که یک نوکلئاز دخیل در

نفروپاتی ناشی از فلزات سنگین (سرب)^۲

فلزات سنگین مانند سرب یا کادمیوم می‌توانند پس از یک دوره مواجهه طولانی روندی لوله‌ای بینابینی ایجاد کنند. این بیماری در حال حاضر با شیوع کمتری تشخیص داده می‌شود، زیرا به علت مشخص شدن خطرات سرب برای سلامت، و در نتیجه حذف آن از اغلب محصولات تجاری و سوخت‌ها مواجهه با آن هم کمتر شده است. با این وجود مواجهه شغلی با این فلزات در کارگرانی که با ساخت و تخریب باتری‌ها، حذف رنگ سربی، یا ساخت آلیاژها و لوازم الکتریکی (کادمیوم) سر و کار دارند، در کشورهایی که قوانین صنعتی چندان سختگیرانه نیستند، محتمل است. علاوه بر آن خوردن ویسکی مارک "مهتاب" که در ظروف حاوی سرب تخمیر می‌شود هم یکی از بیشترین منابع مواجهه با سرب است.

نشانه‌های زود هنگام مسمومیت مزمن با سرب، به‌ویژه هیپراوریسمی که حاصل کاهش ترشح اورات است را می‌توان به اختلال در عملکرد لولهٔ نزدیک نسبت داد. در صورت وجود مجموعهٔ سه گانهٔ «نقرس شوم^۱»، فشارخون بالا، و نارسایی کلیه پزشک باید بررسی اختصاصی از نظر تماس با سرب انجام دهد. متأسفانه سنجش بار سرب به راحتی انجام یک آزمایش خون نیست؛ شیوه‌های ارجح شامل اندازه‌گیری سرب ادرار پس از انفوزیون یک عامل شلاته‌کننده یا فلوروسکوپی رادیوگرافیک استخوان است. چندین مطالعهٔ جدید وجود یک ارتباط میان مواجهه مزمن با سطح پایین سرب و کاهش عملکرد کلیوی را نشان داده‌اند، هر چند هر کدام از این دو عامل می‌تواند اول رخ داده باشد. مشخص شده است، در بیمارانی که به CIN با منشأ نامشخص مبتلا هستند و بار تام سرب در بدن آنها بالا است، درمان مکرر با شلاته کردن سرب باعث آهسته‌شدن روند کاهش عملکرد کلیه می‌شود.

اختلالات متابولیک

اختلالاتی که به افزایش یا کاهش بیش از حد سطوح الکترولیت‌ها و محصولات متابولیسمی خاص منجر می‌شوند در صورت عدم درمان ممکن است به بیماری کلیوی مزمن منجر شوند.

است اما مشخص نیست که این اقدام می‌تواند از وقوع CIN ناشی از لیتیوم هم جلوگیری کند یا خیر. زمانی که نفروپاتی ناشی از لیتیوم تشخیص داده شد قطع لیتیوم در تلاش برای توقف آسیب کلیوی ممکن است مشکل‌ساز باشد، زیرا لیتیوم یک تثبیت‌کنندهٔ مؤثر خلق است که اغلب، عوامل دیگر جایگزین مناسبی برای آن نیستند. علاوه بر این با وجود قطع لیتیوم، بیماری کلیوی مزمن در این بیماران اغلب برگشت‌ناپذیر است و می‌تواند به آهستگی به سوی بیماری کلیه مرحله نهایی پیشروی کند. محتاطانه‌ترین رویکرد پایش مکرر سطوح لیتیوم و تنظیم دوز آن برای اجتناب از رسیدن به سطوح سمی است (دوز ترجیحی $<1\text{ meq/L}$)، این امر اهمیت ویژه‌ای دارد چرا که با کاهش عملکرد کلیه لیتیوم با کارایی کمتری پاکسازی می‌شود. در بیمارانی که پروتئینوری بارز دارند درمان با ACEI یا ARB باید آغاز شود.

اهمیت کلیوی ناشی از مهارکنندهٔ کلسینورین^۱

سیکلوسپورین و تاکرولیموس عوامل سرکوب‌کنندهٔ ایمنی مهارکنندهٔ کلسینورین (CNI)، هستند و می‌توانند هر دو آسیب حاد و مزمن کلیه را ایجاد کنند. اشکال حاد می‌توانند ناشی از علل عروقی مانند انقباض عروق یا ایجاد میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک باشند، و یا به علت آسیب سمی به لوله رخ دهند. آسیب مزمن کلیه ناشی از CNI به‌طور تبیین در گیرندگان پیوند ارگان‌های جامد (شامل قلب - ریه، و کبد) دیده می‌شود و با کاهش آهسته ولی برگشت‌ناپذیر میزان پاکسازی گلوبولینی همراه با پروتئینوری خفیف و فشارخون بالای شریانی تظاهر می‌یابد. هیپرکالمی یک عارضه به نسبت شایع است و تا حدودی در اثر مقاومت لوله‌ای نسبت به آلدوسترون حاصل می‌شود. تغییرات بافت‌شناسی در بافت کلیه شامل فیروز بینابینی تکه‌ای و آتروفی لوله‌ای است که اغلب الگوی «مخطط»^۲ دارد. علاوه بر آن اغلب در عروق داخل کلیوی هیالینوز مشهود است، و گلوبرولولواسکلروز کانونی هم ممکن است وجود داشته باشد. تغییرات مشابه می‌تواند در بیمارانی که CNI‌ها را برای درمان بیماری‌های خودایمن دریافت می‌کنند، بروز کند با وجود آنکه به‌طور کلی دوز دریافتی کمتر از مقادیر به کار رفته در موارد پیوند اعضا است. به نظر می‌رسد کاهش دوز یا اجتناب از CNI تغییرات لوله‌ای بینابینی را تعدیل کند، اما ممکن است بر وازنش و از دست رفتن پیوند بیافزاید.

1- Calcineurin-inhibitor nephrotoxicity

2- striped

3- heavy metal (lead) nephropathy

4- Saturnine gout

نفروپاتی اسید اوریک مزمن^۱

نفروپاتی ناشی از هیپرکلسمی

(فصل ۴۲۴ را هم ببینید). هیپرکلسمی مزمن که در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، سارکوئیدوز، مولتیپل میلوما، مسمومیت با ویتامین D، یا بیماری متاستاتیک استخوان دیده می‌شود، می‌تواند موجب بیماری لوله‌ای بینابینی و نارسایی کلیوی پیش‌رونده شود. زودرس‌ترین ضایعه یک تغییر دژنراتیو کانونی در سلول‌های اپیتلیومی کلیه و به‌طور عمده در محاری جمع‌کننده، لوله‌های دیستال، و قوس‌های هنله است. نکرور سلول‌های لوله‌ای منجر به انسداد نفرون و توقف ادرار در داخل کلیه می‌شود، و زمینه را برای رسوب نمک‌های کلسیم و عفونت مهیا می‌کند. در نهایت اتساع و آتروفی لوله‌ها، و همچنین فیبروز بافت بینابینی، ارتشاح گویچه‌های سفید تک‌هسته‌ای، و کلسیم در بافت بینابینی (نفروکلسینوز) رخ می‌دهد. کلسیم ممکن است در گلومرول‌ها و دیواره شریانچه‌های کلیوی نیز رسوب کند.

بارزترین نقص بالینی ناتوانی در حداکثر قدرت تغلیظ ادرار است که به علت کاهش پاسخ‌دهی مجرای جمع‌کننده نسبت به آرژنین وازوپرسین و نقص در انتقال سدیم و کلرید در قوس هنله است. میزان پالایش گلومرولی و جریان خون کلیوی هر دو ممکن است هم در هیپرکلسمی حاد و هم در هیپرکلسمی طولانی‌مدت کاهش یابند. در نهایت هیپرکلسمی کنترل نشده به آسیب شدید لوله‌ای بینابینی و نارسایی آشکار کلیه می‌انجامد. در گرافی‌های شکمی ممکن است نفروکلسینوز و سنگ‌های کلیوی مشاهده شوند که مورد دوم به علت هیپرکلسیوری است که اغلب با هیپرکلسمی همراهی دارد.

درمان شامل کاهش غلظت کلسیم سرم به میزان طبیعی و اصلاح اختلال اولیه متابولیسم کلسیم است **(فصل ۴۲۴)**. اختلال در عملکرد کلیه ناشی از هیپرکلسمی حاد می‌تواند کاملاً برگشت‌پذیر باشد. اما نارسایی کلیه با پیشرفت تدریجی ناشی از هیپرکلسمی مزمن ممکن است، حتی با اصلاح اختلال کلسیم هم بهبود نیابد.

مجموعه یافته‌های آسیب شناختی که نمایانگر نفروپاتی نقرسی^۲ هستند امروزه بسیار ناشایع‌اند و بیش از اینکه ارزش بالینی داشته باشند ارزش تاریخی دارند، زیرا در حال حاضر نقرس به خوبی توسط آلوپورینول و داروهای دیگر کنترل می‌شود. با این حال شواهدی در حال ظهور است که نشان می‌دهد هیپراوریسمی برای ایجاد بیماری کلیوی مزمن یک عامل خطر مستقل است و احتمالاً از طریق آسیب اندوتلیومی عمل می‌کند. برهم‌کنش‌های پیچیده میان هیپراوریسمی، فشارخون بالا، و نارسایی کلیه هنوز به درستی شناخته نشده‌اند. در حال حاضر نفروپاتی نقرسی بیشتر در بیمارانی محتمل است که نقرس توفوسی شدید و هیپراوریسمی طولانی ناشی از یک اختلال ارثی در متابولیسم پورین دارند **(فصل ۴۳۱c)**. این بیماری را باید از نفروپاتی هیپراوریسمیک جوانان که شکلی از بیماری کیستیک مدولا و نتیجه جهش‌هایی در اورومودولین (UMOD) است، افتراق داد **(فصل ۲۳۹)**. از نظر بافت‌شناسی نشانه‌های تمایز دهنده نفروپاتی نقرسی حضور رسوب‌های کریستالی اسید اوریک و نمک‌های مونوسدیم اورات در پارانشیم کلیه است. این رسوبات نه تنها باعث انسداد داخل کلیوی می‌شوند، بلکه یک پاسخ التهابی را برمی‌انگیزند که منجر به ارتشاح لنفوسیته، واکنش سلول غول‌آسای جسم خارجی، و در نهایت فیبروز به‌ویژه در نواحی مدولا و پایلای کلیه می‌شود. از آنجا که مبتلایان به نقرس معمولاً از فشارخون بالا و هیپرلیپیدمی رنج می‌برند، تغییرات دژنراتیو شریانچه‌های کلیه می‌تواند یکی از بارزترین ویژگی‌های اختلال بافت‌شناسی باشد که با سایر نقایص ریخت‌شناسی تناسب ندارد. از نظر بالینی نفروپاتی نقرسی یک علت مرموز بیماری مزمن کلیه است. با وجود تغییرات ریخت‌شناسی در بافت بینابینی مدولا و قشر کلیه، پروتئینوری، و کاهش قدرت تغلیظ ادرار، در اغلب موارد، در ابتدای سیر بیماری میزان پالایش گلومرولی می‌تواند نزدیک به میزان طبیعی باشد. درمان با آلوپورینول و قلیایی کردن ادرار در جلوگیری از ایجاد سنگ‌های اسید اوریکی و پیامدهای حاصل از سنگ‌های راجعه کلیوی مؤثر است؛ با این حال ممکن است نفروپاتی نقرسی مقاوم به این اقدامات باشد. علاوه بر این استفاده از آلوپورینول در هیپراوریسمی بی‌علامت همواره موجب بهبود عملکرد کلیه نشده است.

1- chronic uric acid nephropathy

2- gouty nephropathy

در بیمارانی که دچار هیپوکالمی طولانی و شدید ناشی از سوء مصرف مزمن ملین ها یا دیورتیک ها، استفراغ عامدانه، یا آلدوسترونیزم اولیه هستند ممکن است یک ضایعه لوله ای برگشت پذیر ایجاد شود که مشخصه آن دژنراس واکوئلی سلول های لوله های دور و نزدیک است. در نهایت ممکن است آتروفی لوله ای و اتساع کیستیک همراه با فیبروز بینابینی حاصل شود که به بیماری مزمن و برگشتناپذیر کلیه می انجامد. درمان به موقع هیپوکالمی مانع پیشروی بیشتر می شود، اما هیپوکالمی مداوم می تواند باعث ESRD شود.

ملاحظات جهانی



علل نفریت بینابینی حاد و مزمن به شکل گسترده ای در کل جهان متفاوت است. در کشورهایی که هنوز از ترکیبات مسکن حاوی فناستین استفاده می شود، نفروپاتی ناشی از مسکن ها همچنان ادامه دارد. ناخالصی در داروهای گیاهی کنترل نشده و داروهای سنتی با خطر ایجاد نفریت بینابینی سمی همراه است که نمونه آن آلودگی محصولات لاغرکننده با اسید آریستولوشیک است. آلودگی منابع غذایی با سموم، مانند همه گیری سنگ کلیه و نارسایی حاد کلیه ناشی از آلودگی شیر خشک شیرخواران با ملامین^۲ یک خطر مداوم است. مقادیر بالای مواجهه با اسید آریستولوشیک همچنان در بسیاری از کشورهای آسیایی که در آنها استفاده از داروهای سنتی گیاهی رایج است، شایع می باشد. با اینکه مواجهه با سرب و کادمیوم در صنعت که یک علت نفریت بینابینی مزمن است در ملل توسعه یافته، کمتر مشاهده می شود، اما در کشورهایی که چنین کنترلی صورت نمی گیرد هنوز این مسئله خطری برای ایجاد سمیت کلیوی محسوب می شود. در حال حاضر موارد جدیدی از اشکال اندمیک بیماری کلیوی مزمن توصیف می شوند که از جمله آنها می توان نفروپاتی مشاهده شده در کارگران سواحل اقیانوس آرام در آمریکای مرکزی را نام برد که ممکن است علت آن به مواجهه مکرر آنها با گرما و از دست رفتن مایع مرتبط باشد.

آسیب عروقی کلیه

۳۴۱

Nelson Leung, Stephen C. Textor

جریان خون کلیه پیچیده است و مشخصه آن یک شبکه شریانچه ای با جریان خون زیاد است که از ساختارهای گلوبولوی قشری در مجاورت عروق مستقیم (واژاکتا) با جریان خون کمتر به سمت قطعات مدولا نزول می کنند. اختلالات عروق بزرگ تر شامل تنگی شریان کلیوی و بیماری آترومبولیک هستند که در بخش دیگری (فصل ۳۵۴) شرح داده شده اند. این فصل به توصیف اختلالات عروق کوچک کلیه اختصاص دارد که بسیاری از آنها ناشی از ترومبوز و همولیز هستند.

میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک

مشخصه میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک^۳ (TMA) سلول های اندوتلیومی آسیب دیده ای هستند که ضخیم یا متورم هستند، و یا از شریانچه ها و مویرگ ها کاملاً جدا شده اند. پلاکت ها و ترومبوزهای هیالینی که باعث انسداد کامل یا نسبی می شوند، هم در هیستوپاتولوژی TMA دخیل هستند. پدیده TMA به طور معمول نتیجه کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (MAHA) است که ویژگی های تیپیک آن ترومبوسیتوپنی و شیتوسیت ها هستند. مشخصه TMA در کلیه تورم سلول های اندوتلیومی مویرگی (اندوتلیوز)^۴، ترومبوزهای فیبرینی، تجمعات پلاکتی، فیبروز انتمیای شریانی، و یک الگوی تکثری ممبرانو است. این احتمال وجود دارد که ترومبوزهای فیبرینی به قطب شریانچه ای عروقی گسترش پیدا کنند و باعث کلاپس گلوبول ها و گاهی نکروز قشری شوند. گلوبرولولواسکلروز قطعه ای کانونی (FSGS) ثانویه ممکن است در همه افرادی که از TMA حاد بهبود می یابند دیده شود. بیماری هایی که با این ضایعه

1- hypokalemic nephropathy

2- melamine

3- thrombotic microangiopathy

4- endotheliosis

مرتبط هستند عبارت‌اند از پورپورای ترومبوسیتیک (TTP)، سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)، فشارخون بالای بدخیم، بحران کلیوی اسکلرودرما، سندرم آنتی فسفولیپید، پره‌اکلامپسی / سندرم HELLP (همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی، کاهش شمارش پلاکتی^۱)، عفونت HIV، و نفروپاتی ناشی از تابش اشعه.

سندرم همولیتیک اورمیک / پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک

HUS و TTP اشکال سردهسته MAHA هستند. از نظر تاریخی افتراق HUS و TTP از یکدیگر در اصل براساس تفاوت‌های بالینی و همه‌گیرشناسی آنها انجام می‌شد. TTP بیشتر در بزرگسالان رخ می‌دهد و چنین تصور می‌شد که اغلب اوقات سیستم عصبی را درگیر می‌کند. HUS بیشتر کودکان را درگیر می‌کند. به‌ویژه هنگامی که با اسهال خونی مرتبط باشد. با این حال HUS غیر تیپیک (aHUS) می‌تواند برای نخستین بار در بزرگسالی رخ دهد و آزمون‌های بهتر نشان داده‌اند که درگیری عصبی در HUS نیز شیوعی مشابه TTP دارند. بر این اساس امروزه باید HUS و TTP را براساس ویژگی‌های پاتوفیزیولوژیک اختصاصی‌شان افتراق داد و درمان کرد.

سندرم همولیتیک - اورمیک HUS براساس وجود MAHA و اختلال کلیوی شناسایی می‌شود. دست‌کم چهار نوع HUS شناسایی شده‌اند. شایع‌ترین نوع HUS ناشی از اشریشیاکلی تولیدکننده توکسین (STEC) است که تحت عنوان HUS D+ یا HUS ناشی از *E. Coli* آنزوهموراژیک (EHEC) نیز نامیده می‌شود. اغلب موارد کودکان زیر پنج سال را درگیر می‌کنند. اما طبق همه‌گیری سال ۲۰۱۱ در اروپای شمالی، بزرگسالان نیز مستعد ابتلا هستند. در بیش از ۸۰ درصد موارد اسهال ظرف یک هفته پیش از وقوع MAHA رخ می‌دهد و اغلب خونی است. درد شکمی، کرامپ، و استفراغ شایع هستند ولی به‌طور تیپیک تب وجود ندارد. علائم عصبی شامل دیس‌فازی، هیپررفلکسی، تاری دید، اختلال حافظه، انسفالوپاتی، و آگرافی به‌ویژه در بزرگسالان، اغلب دیده می‌شوند. در موارد شدید ممکن است تشنج و انفارکتوس مغزی رخ دهد. عامل STEC HUS توکسین‌های شیکا (Stx1 و Stx2) هستند که وروتوکسین نیز

نامیده می‌شوند. این توکسین‌ها توسط سویه‌های خاصی از *E. Coli* و شیکلا دیسانتره تولید می‌شوند. شایع‌ترین سویه STEC در ایالات متحده و اروپا O157:H7 است، اما O111:H⁻، O157:H⁻، O145:H28، O26:H11/H⁻ و O104:H4 نیز مشاهده شده است. شیکا توکسین پس از ورود به جریان خون به گیرنده گلیکولیپید سطحی گلوبوتریا اوسیل سرامید^۲ (Gb3) متصل می‌شود، این گیرنده به میزان زیادی بر روی سلول‌های عروق کوچک کلیه بیان می‌شود. توکسین پس از اتصال، وارد سلول‌ها می‌شود و سبب القای سیتوکین‌های التهابی (اینترلوکین ۸ [IL-8])، پروتئین یک کموتاکتیک مونوسیت [MCP-1]، و فاکتور یک مشتق از سلول‌های استرومایی [SDF-1] و گیرنده‌های کموین (CXCR4) و CXCR7 می‌شود؛ این واکنش سبب تجمع پلاکت‌ها و فرآیند میکروآنژیوپاتیک می‌شود. استرپتوکوک پنومونه نیز می‌تواند سبب وقوع HUS شود. سویه‌های خاص نورآمینیدازی تولید می‌کنند که سبب جدا شدن بخش‌هایی از N استیل نورآمینیک اسید می‌شود که آنتی‌ژن تامسون فریدنرایخ موجود بر روی پلاکت‌ها و سلول‌های اندوتلیومی را می‌پوشانند. مواجه IgM از پیش تولید شده با این آنتی‌ژن که در حالت عادی پنهان است باعث MAHA شدید می‌شود.

علت HUS غیر تیپیک اختلال مادرزادی در تنظیم کمپلمان است. این بیماران سطح C3 پایین و سطح C4 طبیعی دارند که مشخصه فعال شدن مسیر فرعی است. شایع‌ترین نقص، کمبود فاکتور H است که در خانواده‌های مبتلا به aHUS وجود دارد. فاکتور H برای ممانعت از تشکیل C3bBb با فاکتور B رقابت می‌کند و برای فاکتور I مسؤول تجزیه پروتئولیتیک C3b است، مانند یک کوفاکتور عمل می‌کند. بیش از ۷۰ جهش در ژن فاکتور H شناسایی شده است. اغلب آنها جهش‌های بد معنی‌ساز هستند که باعث ایجاد اختلالاتی در ناحیه پایانه C می‌شوند که اتصال آن را به C3b تحت تأثیر قرار می‌دهند اما تأثیری بر غلظت آن ندارند. جهش‌های دیگر باعث کاهش یا فقدان کامل پروتئین مزبور می‌شوند. کمبودهایی در سایر پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان مانند فاکتور I، فاکتور B، پروتئین کوفاکتور

1- hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

2- globotriaosyl ceramide

پانکراتیت) مرتبط شده بود، اما فعالیت ADAMTS13 به‌طور معمول در این شرایط کاهش ندارد. در TTP ایدئوپاتیک تشکیل یک اتوانتی‌بادی بر علیه ADAMTS13 (IgG یا IgM) سبب افزایش پاکسازی آن می‌شود یا فعالیتش را مهار می‌کند. یک شکل ارثی این موقعیت با کمبود مادرزادی ADAMTS13 در بیماران مبتلا به سندرم آپ‌شاو - شولمن^۲ مشاهده می‌شود. TTP در این بیماران می‌تواند در هفته‌های اول حیات شروع شود اما در برخی موارد ممکن است پس از گذشت چندین سال آغاز شود. گمان می‌رود هم عوامل ژنتیکی و هم عوامل محیطی بر ایجاد TTP تأثیر بگذارند. ترانسفوزیون پلاسما به‌عنوان یک استراتژی مؤثر در پیشگیری و درمان محسوب می‌شود.

TMA ناشی از دارو عارضه شناخته شده برخی داروهای شیمی‌درمانی، سرکوب‌کننده ایمنی، عوامل ضد پلاکتی، و کینین است. دو مکانیسم متفاوت توصیف شده‌اند. آسیب اندوتلیال (از نظر آسیب‌شناسی شبیه Has) در موارد داروهای شیمی‌درمانی (مانند میتوماکسین C، جمسیتابین) و داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (سیکلواسپورین، تاکرولیموس، و سیرولیموس) علت اصلی TMA است. این فرآیند معمولاً وابسته به دوز است. TMA ممکن است در اثر اتوانتی‌بادی‌های ناشی از دارو ایجاد شود. احتمال اینکه این نوع TMA وابسته به دوز باشد کمتر است و در واقع می‌تواند در بیمارانی که سابقه مواجهه قبلی با دارو را دارند، با مصرف یک دوز منفرد دارو ایجاد شود. تیکلوپیدین با القای نوعی اتوانتی‌بادی بر علیه ADAMTS13 سبب ایجاد TTP می‌شود ولی کمبود ADAMTS13 در کمتر از نیمی از موارد مبتلا به TTP ناشی از کلوییدوگرل مشاهده می‌شود. به نظر می‌رسد کینین سبب القای اتوانتی‌بادی علیه مجموعه‌های گلیکوپروتئین IbB/IX یا IIb/IIIa پلاکت، سلول‌های اندوتلیومی، لنفوسیت‌ها، و گرانولوسیت‌ها می‌شود نه ADAMTS13. TTP ناشی از کینین در بین زنان شایع‌تر است. TMA به دنبال مصرف داروهایی مانند بواسیزوماب^۳ که فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی را مهار می‌کنند، گزارش شده است؛ مکانیسم آن به‌طور کامل شناخته نشده است.

غشایی^۱ (CD46)، C3، پروتئین یک وابسته به فاکتور H کمپلمان (CFHR1)، CFHR3، و CFHR5 و ترومبومودولین هم شرح داده شده‌اند. در نهایت یک نوع aHUS خودایمن کشف شده است. نوع DEAP (دچار کمبود پروتئین CFHR و دارای اتوانتی‌بادی‌هایی علیه فاکتور H) HUS زمانی رخ می‌دهد که یک اتوانتی‌بادی علیه فاکتور H ساخته می‌شود. DEAP-HUS اغلب با حذف یک قطعه ۸۴kb از کروموزوم همراه است که CFHR1 و CFHR3 را رمزگذاری می‌کند. این اتوانتی‌بادی اتصال فاکتور H به C3b و مبدل C3 متصل به سطح را بلوک می‌کند.

پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک TTP — به‌طور مرسوم با مشاهده معیارهای پنج‌گانه مشخص می‌شود که عبارت‌اند از MAHA، ترومبوسیتوپنی، علائم عصبی، تب، و نارسایی کلیوی. پاتوفیزیولوژی TTP عبارت است از تجمع مولتی‌مرهای بسیار بزرگ فاکتور فون ویلبراند که از فقدان یا کاهش قابل توجه فعالیت (کمتر از ۵ تا ۱۰ درصد) پروتئاز پلاسمایی شماره ۱۳ (ADAMTS13) ناشی می‌شود، این ماده یک دیس اینتگرین و متالوپروتئیناز با موتیف ترومبومودولین نوع یک است. این مولتی‌مرهای بسیار بزرگ باعث تشکیل لخته‌ها می‌شوند و با پاره کردن اریتروسیت‌ها سبب ایجاد MAHA می‌شوند؛ با این حال فقدان ADAMTS13 به تنهایی ممکن است قادر به ایجاد TTP نباشد. اغلب یک محرک دیگر (همانند عفونت، جراحی، پانکراتیت، یا بارداری) جهت آغاز TTP بالینی مورد نیاز است.

داده‌های به دست آمده از بایگانی TTP/HUS اوکلاهاما میزان بروز بیماری را ۱۱/۳ به ازای هر ۱۰^۶ بیمار در ایالات متحده نشان داده است. میانه سن آغاز بیماری ۴۰ سال است. میزان بروز آن در سیاه‌پوستان بیش از ۹ برابر بیشتر از غیرسیاه‌پوستان است. بروز آن در زنان حدود سه برابر است که مشابه لوپوس اریتروماتوز سیستمیک است. میزان مرگ و میر TTP در صورت عدم درمان فراتر از ۹۰٪ است. حتی با درمان مدرن ۲۰٪ از بیماران طی اولین ماه در نتیجه عوارض ترومبوز در عروق کوچک می‌میرند.

شکل کلاسیک TTP ایدئوپاتیک است که به‌طور معمول از کمبود ADAMTS13 ناشی می‌شود. اگرچه به‌طور مرسوم TTP با عفونت، بدخیمی، و التهاب شدید (نظیر

1- membrane cofactor protein

2- Upshaw-Schulman

3- Bevacizumab

خاص، سرکوب ایمنی، عفونت‌ها، و بیماری پیوند علیه میزبان. سایر عوامل خطر ساز عبارت‌اند از جنس مؤنث و عدم سازگاری آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) در عضو پیوندی فرد دهنده. HSCT-TMA به‌طور معمول ظرف صد روز نخست از انجام HSCT رخ می‌دهد. در **جدول ۱-۳۴۱** معیارهای HSCT-TMA که به تازگی در کارآزمایی‌های بالینی به کار می‌روند فهرست شده‌اند. از آنجا که ترومبوسیتوپنی، کم‌خونی، و نارسایی کلیوی پس از HSCT شایع هستند، درمان آن می‌تواند دشوار باشد. میزان مرگ‌ومیز HSCT-TMA بالا است (۷۵ درصد ظرف ۳ ماه). در اغلب بیماران فعالیت ADAMTS13 بیش از ۵ درصد است، و تعویض پلاسما در کمتر از ۵۰ درصد بیماران مفید واقع می‌شود. قطع مصرف مهارکننده‌های کلسینورین و جایگزین کردن داکلیزوماب^۲ (آنتی‌بادی ضد گیرنده اینترلوکین دو) توصیه می‌شوند. درمان با ریتوکسیماب و دفیبروتاید^۳ می‌تواند مفید باشد.

درمان باید براساس پاتوفیزیولوژی انجام گیرد. TTP به واسطه اتوآنتی‌بادی و DEAP HUS به تعویض پلاسما یا پلاسمافرز پاسخ می‌دهد. تعویض پلاسما با جایگزینی پلاسمای تازه منجمد علاوه بر پاکسازی اتوآنتی‌بادی‌ها، سبب جایگزینی ADAMTS13 نیز می‌شود. تعویض پلاسما دو بار در روز همراه با تجویز وین کریستین و ریتوکسیماب ممکن است در موارد مقاوم کارآمد باشد، انفوزیون پلاسما به‌طور معمول برای جایگزینی ADAMTS13 در مبتلایان به سندرم آپ‌شاو - شولمن کفایت می‌کند. در صورت ضرورت کاربرد حجم‌های بالاتر باید تعویض پلاسما را مدنظر داشت. TMA ناشی از دارو ثانویه به آسیب اندوتلیوم به تعویض پلاسما پاسخ نمی‌دهد و روش اصلی درمان آن قطع استفاده از داروی ایجادکننده و فراهم نمودن اقدامات مراقبتی حمایتی است. STEC HUS نیز به روشی مشابه درمان می‌شود و نیاز به اقدامات حمایتی دارد. تعویض پلاسما کارآمد واقع نشده است. داروهای کاهنده حرکت روده‌ای و آنتی‌بیوتیک‌ها میزان بروز HUS را در بین کودکان افزایش می‌دهند، اما به تازگی مشخص شده است که آزیترومايسين طول مدت ریزش باکتریایی^۱ را در بزرگسالان کاهش می‌دهد. اکولیزوماب که یک آنتی‌بادی تک‌دومانی علیه C5 است برای مواردی از aHUS که درمان‌های جدید ضرورت می‌یابد تأیید شده است. انفوزیون پلاسما / تعویض پلاسما می‌تواند با جایگزین ساختن پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان در درمان aHUS نقش داشته باشد. در HUS مرتبط با نورآمینیداز آنتی‌بیوتیک‌ها و گلبول‌های قرمز شسته شده باید تجویز شوند، پلاسمافرز هم می‌تواند کمک‌کننده باشد. در هر حال باید از ترانسفوزیون پلاسما و خون کامل خودداری کرد چون این محصولات حاوی IgM هستند که می‌تواند سبب تشدید MAHA شود. در نهایت کمبود ترکیبی فاکتور H و ADAMTS13 گزارش شده است. بیماران مبتلا به‌طور کلی به انفوزیون پلاسما کمتر پاسخ می‌دهند و در نتیجه درمان این مواد دشوارتر است.

معیارهای اثبات آسیب میکروآنژیوپاتیک کلیه ناشی از پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز

جدول ۱-۳۴۱

کمیته مسمومیت شبکه کارآزمایی‌های بالینی پیوند خون و مغز استخوان

گروه کاری بین‌المللی

۴٪ > شیسوسیت در خون	قطع فاصله شدن RBC و حداقل ۲ شیسوسیت به ازای هر میدان با قدرت بالا
ترومبوسیتوپنی جدید، طولانی یا پیش‌رونده	افزایش همزمان LDH بالای خط پایه
افزایش ناگهانی و پایدار در غلظت LDH	تست کومیس مستقیم و غیرمستقیم منفی
کاهش هموگلوبین یا افزایش نیار به ترانسفوزیون RBC	اختلال در کارکرد کلیوی و/یا عصبی همزمان بدون توجیه دیگر
کاهش در غلظت هابتوگلوبین	

توجه: این علائم بر نیاز به شناسایی مسیرهای همولیز و ترومبوسیتوپنی که همراه با وخیم شدن بیشتر عملکرد کلیه است، تأکید دارند.

میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک ناشی از پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز (HSCT-TMA)

HSCT-TMA پس از HSCT رخ می‌دهد و میزان بروز آن ۲/۸ درصد است. عوامل سبب‌شناختی عبارت‌اند از رژیم‌های

1- bacterial shedding

2- Daclizumab

3- Defibrotide

TMA ناشی از HIV

کلیوی در اسکلرودرمی آسیب حاد کلیه به صورت گذرا (پیش کلیوی) یا موارد ناشی از دارو است (برای مثال، ناشی از D - پنی سیلامین، داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، یا سیکلوسپورین). بحران کلیوی اسکلرودرمی در ۱۲ درصد بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک منتشر و تنها ۲٪ موارد اسکلروز سیستمیک محدود رخ می دهد. بحران کلیوی اسکلرودرمی شدیدترین تظاهر درگیری کلیوی است که مشخصه آن فشارخون بالای تسریع یافته، کاهش سریع در عملکرد کلیوی، پروتئینوری نفروتیک، و همآچوری است. رتینوپاتی و انسفالوپاتی می توانند با فشارخون بالا همراه باشد. احتباس آب و نمک همراه با آسیب عروق کوچک ممکن است به ادم ریوی بیانجامد تظاهرات قلبی عبارتند از میوکاردیت، پریکاردیت، و آریتمی که به طور خاص نشانگر پیش آگهی ضعیف هستند. با اینکه MAHA در بیش از نیمی از بیماران وجود دارد، اختلال انعقادی نادر است.

ضایعه کلیوی در بحران کلیوی اسکلرودرمی با تکثیر انتیما و مدیای شریان قوسی^۴ همراه با باریک شدن مجرای درونی مشخص می شود. این ضایعه با عنوان پوست پیازی شدن^۵ توصیف می شود و می تواند با کلاپس گلوبرولی ناشی از کاهش جریان خون همراه شود. از نظر بافت شناسی این ضایعه از فشارخون بدخیم که می تواند در همراهی با آن وجود داشته باشد غیر قابل افتراق است. نکروز فیبرینوئید و ترومبوز شایع اند. پیش از رواج مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین میزان مرگ و میر در عرض یک ماه برای بحران کلیوی اسکلرودرمی بیش از ۹۰٪ بود. معرفی بلوک سیستم رنین - آنژیوتانسین میزان مرگ و میر را تا ۳۰٪ در عرض ۳ سال پایین آورده است. حدود دو سوم بیماران مبتلا به بحران کلیوی اسکلرودرمی ممکن است نیازمند دیالیز حمایتی باشند و عملکرد کلیه در نیمی از آنها، بهبود پیدا می کند (مدت زمان میانه = ۱ سال). گلوبرولولونفریت و واسکولیت ناشی از آنتی بادی های سیتوپلاسمی ضد نوروتروفیل و لوپوس اریتماتوز سیستمیک در مبتلایان به اسکلرودرمی شرح داده شده اند. ارتباطی میان الگوی لک دار^۶ آنتی بادی های ضد هسته ای و آنتی بادی های ضد RNA پلیمراز I و III پیدا

TMA ناشی از عفونت HIV عارضه ای است که به طور عمده پیش از رواج درمان بسیار فعال ضد تروویروسی برای HIV دیده می شد. این بیماری در مبتلایان به ایدز پیشرفته و شمارش سلول های T دارای CD4 پایین رخ می دهد، اگرچه گاهی هم می تواند نخستین تظاهر عفونت HIV باشد. وجود ترومبوسیتوپنی، MAHA، و نارسایی کلیه مطرح کننده بیماری هستند، اما از آنجا که HIV با بیماری های کلیوی دیگری نیز در ارتباط است، برای اثبات تشخیص بیوپسی کلیه لازم است. ترومبوسیتوپنی می تواند مانعی برای بیوپسی کلیه در برخی بیماران باشد. مکانیسم آسیب نامشخص است با وجود این HIV می تواند سبب القای آپوپتوز در سلول های اندوتلیومی شود. فعالیت ADAMTS13 در این بیماران کاهش نمی یابد. عفونت هم زمان^۱ با سیتومگالوویروس (CMV) می تواند یک عامل خطر باشد. درمان ضد ویروسی کارآمد کلید درمان است و تعویض پلاسما باید به بیمارانی محدود شود که شواهدی دال بر TTP دارند.

نفروپاتی ناشی از پرتوتابی^۲

پرتوتابی موضعی و پرتوتابی به تمام بدن می توانند باعث آسیب میکروآنژیوپاتیک شوند. کلیه یکی از حساس ترین ارگان ها در برابر پرتوتابی است و آسیب می تواند تنها با مواجهه با ۴-۵Gy ایجاد شود. مشخصات این نوع آسیب نارسایی کلیه، پروتئینوری، و فشارخون بالا است و معمولاً ۶ ماه یا بیشتر پس از مواجهه با پرتوتابی خود را نشان می دهند. بیوپسی کلیه نشان دهنده TMA کلاسیک در کلیه همراه با آسیب گلوبرولی، لوله ای، و سلول های عروقی است. ولی شواهد سیستمیک برای MAHA ناشیاب هستند، به علت بروز بالای این بیماری پس از HSCT آلونژیک غالباً از آن با عنوان نفروپاتی پیوند مغز استخوان یاد می شود. برای بیماری درمان خاصی موجود نیست، هر چند برخی از شواهد موجود از درمان با بلوک سیستم رنین - آنژیوتانسین حمایت می کنند.

اسکلرودرمی (اسکلروزیس سیستمیک پیشرونده)

درگیری کلیه در مبتلایان به اسکلرودرمی گسترده شایع است (تا ۵۲ درصد) از این میزان علت ۲۰ درصد موارد به طور مستقیم بحران کلیوی اسکلرودرمی^۳ است. دیگر تظاهرات

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1- coinfection | 2- Radiation nephropathy |
| 3- scleroderma renal crisis | |
| 4- Arcuate artery | 5- onion skinning |
| 6- speckled | |

سلولی است، همراه با پوست پیازی شدن دیده می‌شود. فیبروز شریانی و شریانچه‌ای و انسدادهای فیبروزی و فیبری سلولی در بیش از دو سوم نمونه‌های بیوپسی وجود دارند. نکروز قشری و آتروفی کانونی قشری می‌توانند در نتیجه انسداد عروقی حاصل شوند. TMA به‌طور شایع در بیوپسی‌های کلیه دیده می‌شود، هر چند نشانه‌های MAHA و مصرف پلاکتی به‌طور معمول وجود ندارند. در نوع وخیم سندرم آنتی فسفولیپید، TMA به‌طور خاص شایع است. گلودمولوپاتی‌های دیگر هم ممکن است در مبتلایان به سندرم آنتی فسفولیپید ثانویه، وجود داشته باشند، که عبارت‌اند از نفروپاتی ممبرانوس، بیماری تغییر ناجیز، گلودمولواسکلروز قطعه‌ای کانونی، و گلودمولونفریت هلالی بارسوبات ایمنی اندک. عروق بزرگ هم می‌توانند در سندرم آنتی فسفولیپید درگیر شوند و می‌توانند هسته‌ای در نزدیکی محل انشعاب شریان کلیوی برای ترومبوز تشکیل دهند. ترومبوز ورید کلیوی هم می‌تواند رخ دهد و در بیمارانی که دارای لوپوس آنتی‌کوآگولانت هستند و دچار پروتئینوری طیف نفروتیک می‌شوند، باید مدنظر قرار گیرد. امکان پیشروی به سوی بیماری کلیوی مرحله نهایی هم وجود دارد و ترومبوز می‌تواند در محل دسترسی عروقی^۴ و آلوگرافت‌های کلیوی رخ دهد. فشارخون بالای سریع شده شایع است. درمان نیازمند استفاده از داروی ضد انعقاد در تمام عمر است. گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند در فشارخون بالای سریع شده مفید باشند. سرکوب ایمنی و تعویض پلاسما ممکن است برای درمان حمله‌های فاجعه‌آمیز سندرم آنتی فسفولیپید سودمند باشند اما خودشان ترومبوز راجعه را کاهش نمی‌دهند.

سندرم HELLP

سندرم HELLP (همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی، کاهش پلاکت‌ها) یک عارضه خطرناک بارداری ناشی از آسیب عروق کوچک است، که در ۹/۰-۲۰٪ از تمام بارداری‌ها و در ۲۰-۱۰٪ موارد پره‌اکلامپسی شدید رخ می‌دهد. میزان مرگ و میر در این سندرم بین ۷/۴ تا ۲۴٪ است. سه ماه سوم شایع‌ترین زمان وقوع است، در ۱۰٪ موارد پیش از هفته ۲۷ و در ۳۰٪ موارد پس از زایمان رخ می‌دهد. هر چند ارتباطی

شده است. ممکن است Anti-U3-RNP، بیماران جوان در معرض خطر بحران کلیوی اسکلودرمی را شناسایی کند. در مقابل آنتی‌بادی ضد ساترومر عامل پیش‌بینی‌کننده منفی^۱ این اختلال است. به علت هم‌پوشانی میان بحران کلیوی اسکلودرمی و دیگر اختلالات خودایمن بیوپسی کلیوی برای بیماران مبتلا به درگیری کلیوی آتیپیک توصیه می‌شود به‌ویژه اگر فشارخون بالا وجود نداشته باشد.

درمان با مهار ACE خط نخست درمان است، مگر اینکه مصرف آن ممنوع باشد. هدف درمان کاهش فشارخون سیستولیک ۲۰ mmHg و دیاستولیک تا ۱۰ mmHg در هر ۲۴ ساعت تا زمان طبیعی شدن فشارخون است. سایر داروهای ضد فشارخون زمانی که مقدار مصرف مهارکننده ACE به حداکثر میزان رسید ممکن است تجویز شوند. مهارکننده‌های ACE و آنتاگونیست‌های گیرنده آئزینوتانسین II هر دو مؤثرند، هر چند داده‌های منتشر شده نشان‌دهنده الویت درمان با مهارکننده‌های ACE است. مهار ACE به تنهایی مانع بروز بحران کلیوی اسکلودرمی نمی‌شود، اما نقش فشارخون بالا را کاهش می‌دهد. در اروپا از ایلوپروست^۲ داخل وریدی برای درمان فشارخون بالا و بهبود خون‌رسانی کلیه استفاده شده است. به علت احتمال بهبود تأخیری، پیوند کلیه به مدت ۲ سال پس از شروع دیالیز توصیه نمی‌شود.

سندرم آنتی فسفولیپید^۳

سندرم آنتی فسفولیپید (فصل ۳۷۹) می‌تواند اولیه و یا ثانویه به لوپوس اریتماتوز سیستمیک باشد. مشخصات این بیماری عبارت‌اند از استعداد ابتلا به ترومبوز سیستمیک (شریانی و وریدی) و عوارض جنینی ناشی از آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید. [به‌طور عمده عبارت‌اند از آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌کاردیولپین (IgA، IgM، IgG)، آنتی‌کوآگولان لوپوسی، یا آنتی‌بادی‌های ضد β_2 -گلیکوپروپروتئین (anti β_2 I)] (GPI). به نظر می‌رسد خطر ابتلا به ترومبوز در بیمارانی که هم آنتی‌بادی ضد کاردیوپولپین و هم anti β_2 GPI را دارند بیشترین است. جزء عروقی داخل کلیه محل اصلی درگیری در کلیه است. اسکلروز شریانی به‌طور شایع در شریان‌های قوسی و داخل لبولی دیده می‌شود. در بسیاری از موارد در شریان‌های داخل لبولی هیپرپلازی فیبروزی انتیما که مشخصه آن ضخیم‌شدن انتیما ثانویه به تکثیر میوفیبروبلاستیک شدید سلولی و رسوب در ماتریکس خارج

1- negative predictor factor

2- iloprost

4- vascular access

3- Antiphospholipid syndrome

۱۳ به ۱ است در مقابل در بیمارانی که پره‌اکلامپسی نداشته‌اند این نسبت ۲۹ به یک است. شاخص‌های دیگر مانند آنتی‌ترومبین III (که در سندرم HELLP کاهش می‌یابد اما در TTP کاهش نمی‌یابد) و D-dimer (در سندرم HELLP افزایش می‌یابد اما در TTP افزایش نمی‌یابد) نیز شاید بتوانند به تشخیص کمک کنند. سندرم HELLP به‌طور معمول خودبه‌خود پس از وضع حمل بهبود می‌یابد، هر چند درصد کمی از موارد HELLP پس از زایمان رخ می‌دهند. گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است سبب کاهش شاخص‌های التهابی شوند، با این وجود دو کارآزمایی شاهدهار تصادفی نتوانستند مزیتی برای آنها قائل شوند. تعویض پلاسما در مواردی که همولیز به گلوکوکورتیکوئیدها و/یا وضع حمل مقاوم است، باید مدنظر قرار گیرد، به خصوص اگر TTP رد نشده باشد.

نفرودیاتی سلول داسی شکل^۲

عوارض کلیوی بیماری سلول داسی شکل در نتیجه انسداد عروق مستقیم^۳ در مدولای کلیه ایجاد می‌شود. فشار به نسبت پایین اکسیژن و اسمولاریته بالا زمینه را برای پلیمریزه شدن هموگلوبین S و داسی شدن گلبول‌های قرمز فراهم می‌کنند. عوارض ماندگار ایجاد شده شامل هیپوستنوری، هماچوری، و نکروز پایلاری هستند (که ممکن است در صفت داسی نیز مشاهده شوند). کلیه به‌واسطه پروستاگلاندین‌ها از طریق افزایش جریان خون و GFR پاسخ می‌دهد. این وابستگی به پروستاگلاندین‌ها ممکن است توضیحی برای افت بیشتر GFR به دنبال مصرف NSAID توسط مبتلایان به بیماری سلول داسی شکل نسبت به سایرین باشد. گلوامرول‌ها به‌طور تیبیک بزرگ می‌شوند. به نظر می‌رسد قطعه‌قطعه شدن درون مویرگی و فاگوسیتوز گویچه‌های سرخ داسی شکل مسؤول ضایعه ممبرانو پرولیفراتیو مشابه گلوامرولونفریت باشد و گلوامرولونفریت قطعه‌ای کانونی در موارد پیشرفته‌تر مشاهده می‌شود. پروتئینوری در ۳۰-۲۰٪ از بیماران دیده می‌شود و پروتئینوری طیف نفروتیک با پیشرفت به سمت نارسایی کلیه همراه است. مهارکننده‌های ACE پروتئینوری را

قوی بین سندرم HELLP و پره‌اکلامپسی وجود دارد، اما در حدود ۲۰٪ موارد پیش از آن پره‌اکلامپسی رخ نمی‌دهد. عوامل خطر ساز عبارت‌اند از جایگزینی غیرطبیعی جفت، سابقه خانوادگی، و افزایش سطح mRNA جنینی برای FLT1 (گیرنده یک فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی) و اندوگلین. در بیماران مبتلا به سندرم HELLP سطح شاخص‌های التهابی (پروتئین واکنشی C، IL-1Ra، IL-6 و HLA-DR) محلول بیش از کسانی است که فقط به پره‌اکلامپسی مبتلا هستند.

نارسایی کلیه در نیمی از مبتلایان به سندرم HELLP رخ می‌دهد، البته سبب‌شناسی آن به خوبی شناخته نشده است. شواهد محدود موجود مطرح‌کننده آن هستند که نارسایی کلیه نتیجه هر دو بیماری پره‌اکلامپسی و نکروز حاد لوله‌ای است. یافته‌های بافت‌شناسی کلیه مشابه TMA هستند و عبارت‌اند از تورم سلول‌های اندوتلیومی و انسداد مجرای داخلی مویرگ، اما ترومبوز داخل مجرای به‌طور معمول وجود ندارد. با این حال ترومبوز‌ها در اکلامپسی شدید و سندرم HELLP شایع‌تر هستند. با اینکه نارسایی کلیه شایع است، اندامی که این سندرم با درگیری آن توصیف می‌شود، کبد است. هماتوم‌های کبدی تحت کپسولی گاهی باعث پارگی خودبه‌خودی کبد می‌شوند، و می‌توانند تهدیدکننده حیات باشند. عوارض عصبی از قبیل انفارکتوس‌های مغزی، خونریزی مغز و ساقه مغز، و ادم مغزی عوارض دیگری هستند که بالقوه تهدیدکننده حیات هستند. عوارض غیرکشنده عبارت‌اند از کنده شدن جفت، نابینایی دائم به علت رتینوپاتی مشابه پورچر^۱ (ضایعه عروقی خونریزی‌دهنده و انسدادی)، رتینوپاتی، ادم ریوی، خونریزی، و مرگ جنینی.

سندرم HELLP خصوصیات مشترک بسیاری با MAHA دارد. این امر که هم aHUS و هم TTP می‌توانند با بارداری شعله‌ور شوند، تشخیص سندرم HELLP را دشوارتر می‌کند. خطر ابتلا به سندرم HELLP نیز در مبتلایان به سندرم آنتی‌فسفولیپید بیشتر است. سابقه ابتلا به MAHA پیش از بارداری ارزش تشخیصی دارد. سطوح سرمی فعالیت ADAMTS13 در سندرم HELLP کاهش یافته است (حدود ۶۰-۳۰٪) اما به حدی که در TTP دیده می‌شود (<۵٪) نمی‌رسد. شناسایی نسبت لاکتات دهیدروژناز به آسپارات آمینوترانسفراز ممکن است کمک‌کننده باشد، این نسبت در بیماران مبتلا به سندرم HELLP و پره‌اکلامپسی

1- Purtscher-like retinopathy

2- sickle cell nephropathy 3- vasa recta

زمینه‌ای. ترومبولیز اندوواسکولار در موارد شدید می‌تواند مدنظر قرار بگیرد. گاهی اوقات نفرکتومی برای عوارض تهدیدکننده حیات انجام می‌شود. از صافی‌های وریداجوف اغلب برای جلوگیری از مهاجرت ترومبوزها استفاده می‌شود.

۳۴۲

نفرولیتیز

Gary C. Curhan

نفرولیتیز یا بیماری سنگ کلیه یک موقعیت شایع، دردناک، و هزینه‌بر است. هر ساله میلیون‌ها دلار صرف فعالیت‌های مرتبط با نفرولیتیز می‌شود که بیشترین میزان آن به درمان جراحی سنگ‌های موجود اختصاص می‌یابد. سنگ ممکن است طی فرآیند کریستال‌سازی ناشی از عوامل سنگ‌ساز در مجرای ادراری فوقانی شکل بگیرد و سپس به درون حالب حرکت کند و سبب ایجاد کولیک کلیوی شود. با وجود آنکه کشنده بودن نفرولیتیز امری نادر است، اما بیمارانی که کولیک کلیوی را پشت‌سر گذاشته‌اند آن را بدترین دردی که تاکنون تجربه کرده‌اند، گزارش می‌کنند. شواهدی که بر پایه آنها توصیه‌های بالینی شکل می‌گیرند از قوت کافی برخوردار نیستند؛ با این وجود اکثر متخصصین بر این عقیده‌اند که اگر با ارزیابی دقیق و توصیه‌های هدفمند بتوان از عود همه انواع سنگ‌ها جلوگیری کرد، این امر در مورد اکثر آنها مؤثر است. درمان پیش‌گیرانه می‌تواند مادام‌العمر باشد، بنابراین با درکی عمیق از این موقعیت باید مناسب‌ترین و قابل قبول‌ترین مداخلات را برای بیمار طراحی کرد.

انواع مختلفی از سنگ‌های کلیوی وجود دارند. از لحاظ بالینی شناسایی نوع سنگ از اهمیت برخوردار است زیرا براساس آن پیش‌آگهی و انتخاب رژیم پیش‌گیرانه ایده‌آل شکل می‌گیرد. سنگ‌های اگزالات کلسیم شایع‌ترین سنگ‌ها هستند (حدود ۷۵ درصد)؛ به همین ترتیب سنگ‌های بعدی سنگ‌های فسفات کلسیمی (حدود ۱۵ درصد)، اسیداوریکی (حدود ۸ درصد)، استروویت (حدود یک

کاهش می‌دهند، با این حال داده‌ای در خصوص جلوگیری از نارسایی کلیه موجود نیست. همچنین مبتلایان به بیماری سلول داسی بیشتر مستعد نارسایی حاد کلیه هستند. به نظر می‌رسد علت آن انسداد عروق کوچک ناشی از رابدومیولیز غیر تروماتیک، تب بالا، عفونت، و داسی‌شدن فراگیر باشد. بیماری مزمن، کلیه در ۲۰-۱۲٪ بیماران دیده می‌شود. با وجود شیوع بیماری کلیوی، در مبتلایان به بیماری سلول داسی ابتلا به فشارخون بالا ناشایع است.

ترومبوز ورید کلیوی

ترومبوز ورید کلیوی^۱ می‌تواند با درد پهلو، حساسیت به لمس، هماچوری، کاهش سریع عملکرد کلیه، و پروتئینوری بروز کند و یا می‌تواند خاموش باشد. گاهی اوقات ترومبوز ورید کلیوی در حین اقدامات تشخیصی برای شناسایی آبولی ربوی شناسایی می‌شود. ورید کلیوی چپ به‌طور شایع‌تری درگیر می‌شود و دو سوم موارد هم دوطرفه‌اند. علل سبب‌شناختی بیماری را می‌توان به سه دسته گسترده تقسیم کرد. آسیب اندوتلیومی، استاز وریدی، افزایش انعقادپذیری. هموستستینوری، مداخلات اندوواسکولار، و جراحی می‌توانند سبب ایجاد آسیب اندوتلیومی شوند. از دست دادن آب که در جنس مرد شیوع بیشتری دارد علت شایع استاز در اطفال است. استاز همچنین می‌تواند در اثر فشرده‌شدن و پیچ‌خوردگی وریدهای کلیوی ناشی از فرآیندهای خلف صفافی همچون فیبروز خلف صفافی و نئوپلاسم‌های شکمی رخ دهد. در سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی ترومبوز می‌تواند در گردش خون کلیوی اتفاق بیافتد. ترومبوز ورید کلیوی می‌تواند ثانویه به سندرم نفروتیک به‌ویژه در نفروپاتی ممبرانوس باشد. سایر وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری که کمتر با ترومبوز ورید کلیوی همراه هستند عبارت‌اند از کمبود پروتئین‌های C و S و آنتی‌ترومبین، فاکتور V لیدن، بدخیمی منتشر، و مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی. سندرم نفروتیک شدید نیز ممکن است بیماران را مستعد ابتلا به ترومبوز ورید کلیوی کند.

غربالگری تشخیصی می‌تواند با سونوگرافی داپلر انجام شود که از انجام سونوگرافی به تنهایی حساس‌تر است. CT آنژیوگرافی حساسیتی قریب به ۱۰۰٪ دارد. MR آنژیوگرافی گزینه‌ای دیگر است که گران‌تر است. درمان ترومبوز ورید کلیوی عبارت است از درمان ضد انعقادی و درمان علت

گروه تبادل جزوات پزشکی

صاحب نظران بر این عقیده اند که شواهد رادیوگرافیک وجود دومین سنگ کلیه باید جهت مطرح شدن عود بیماری مدنظر باشد حتی اگر سنگ مزبور هنوز علامت دار نشده باشد.

موقعیت های طبی مرتبط

نفرولیتiaz یک اختلال سیستمیک است. چند موقعیت که مستعدکننده تشکیل سنگ هستند عبارت اند از سوء جذب گوارشی (مانند بیماری کرون، جراحی بای پس معده)، هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، چاقی، دیابت شیرین نوع دو، و اسیدوز لوله ای دیستال کلیوی. تعدادی از سایر موقعیت های طبی که احتمال وجودشان در بیماران دارای سابقه نفرولیتiaz بیشتر است عبارت اند از فشارخون بالا، نقرس، سنگ صفراوی، کاهش دانسیته معدنی استخوان، و بیماری کلیوی مزمن. کلیه با مدولای اسفنجی (MSK) موقعیتی است که به صورت کالبدشناختی توصیف می شود و افراد دچار آن اغلب دارای ناهنجاری های متابولیک هستند از جمله اینکه سطح ادراری کلسیم در آنها بالاتر و سطح ادراری سیترات پایین تر از میزان طبیعی است، و احتمال تشکیل سنگ های فسفات کلسیم در آنها بالاتر است. از آنجا که امروزه اوروگرافی داخل وریدی به ندرت مورد استفاده قرار می گیرد، موارد کمتری از MSK تشخیص داده می شوند. خوشبختانه تشخیص MSK سبب تغییر روش ارزیابی یا توصیه های درمانی نمی شود؛ بنابراین در روند تشخیص نفرولیتiaz ضرورتی ندارد.

با وجود اینکه نفرولیتiaz به طور مستقیم سبب ایجاد عفونت مجاری ادراری فوقانی (UTI) نمی شود؛ اما وقوع UTI در زمینه وجود یک سنگ مسدودکننده یک اورژانس اورولوژیک محسوب می شود ("چرک تحت فشار") و نیاز به مداخله فوری به منظور برقراری مجدد جریان خروجی ادرار دارد.

پاتوفیزیولوژی

با مدنظر داشتن فرآیندهایی که در روند کریستال سازی دخیل هستند، درنظر گرفتن ادرار به عنوان یک محلول پیچیده مفید است. فوق اشباع شدن یک دیدگاه بالینی مفید است (نقطه ای که در آن غلظت ماده از حلالیت آن بیشتر می شود). اگرچه ادرار در اغلب افراد برای یک یا چند نوع کریستال فوق اشباع است، وجود مهارکننده های کریستال سازی در بیشتر افراد از سنگ سازی مداوم پیش گیری می کند. مهم ترین مهارکننده تشکیل سنگ های

درصد، و سیستین (کمتر از یک درصد) هستند. بسیاری از سنگ ها مخلوطی از انواع کریستال ها (به عنوان مثال اگزالات کلسیم و فسفات کلسیم) هستند و پروتئین نیز در ماتریکس سنگ ها وجود دارد. به ندرت سنگ ها از داروهایی مانند آسیکلوویر، ایندیناویر، و تریامترن تشکیل شده اند.

سنگ های عفونی اگر به طور مناسب تحت درمان قرار نگیرند می توانند نتایج فاجعه باری در پی داشته باشند و به بیماری کلیوی مرحله انتهایی منجر شوند. باید آموزش استراتژی هایی جهت پیش گیری از عود سنگ و عوارض مرتبط با آن به پزشکان مدنظر قرار گیرد.

اپیدمیولوژی



نفرولیتiaz یک بیماری جهانی است. داده ها مطرح کننده شیوع رو به افزایش این بیماری است که احتمالاً ناشی از غربی شدن سبک زندگی و عادات (به عنوان مثال تغییرات رژیم غذایی، افزایش شاخص توده بدن) می باشد. داده های سال های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۰ تحقیقات سلامت ملی و ارزیابی تغذیه نشانگر آن است که تا ۱۹ درصد مردان و ۹ درصد زنان دست کم یک بار در طول زندگی خود دچار سنگ کلیه می شوند. شیوع بیماری در بین افراد سیاه پوست حدود ۵۰ درصد کمتر از سفیدپوستان است. میزان بروز نفرولیتiaz (به معنی میزان افرادی که پیش از این مبتلا نبوده اند و برای نخستین بار دچار سنگ کلیه شده اند) براساس سن، جنس و نژاد نیز تغییر می کند. حداکثر میزان بروز سالانه در میان مردان در سن چهل سالگی حدود ۳/۵ نفر به ازای هر هزار نفر است و در سن ۷۰ سالگی به حدود ۲ نفر به ازای هر هزار نفر کاهش می یابد. در زنان سفیدپوست در دهه چهارم زندگی میزان بروز سالانه حدود ۲/۵ نفر به ازای هر هزار نفر است؛ و در پنجاه سالگی و بالاتر به حدود ۱/۵ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ نفر کاهش می یابد. علاوه بر هزینه های درمانی مرتبط با نفرولیتiaz، این بیماری دارای اثری اقتصادی نیز می باشد چون افراد مبتلا اغلب در سنین اشتغال به کار قرار دارند. هنگامی که فردی به سنگ کلیه مبتلا می شود، پیش گیری از عود آن ضرورت دارد. میزان عود منتشر شده براساس تعاریف و روش های تشخیصی مورد استفاده متفاوت است. برخی گزارشات بر پایه وقایع علامت دار استوار است در حالی که سایرین براساس تصویربرداری تدوین شده اند. اغلب

می‌گیرند. آن دسته از عوامل مرتبط با رژیم غذایی که با افزایش خطر نفرولیتیز همراه هستند عبارت‌اند از پروتئین حیوانی، اگزالات، سدیم، ساکاروز، و فروکتوز. عوامل مرتبط با رژیم غذایی دارای خطر کمتر عبارت‌اند از کلسیم، پتاسیم، و فیتات.

کلسیم نقش کلسیم موجود در رژیم غذایی توجه ویژه‌ای می‌طلبد. با وجود آنکه در گذشته چنین تصور می‌شد که کلسیم موجود در رژیم غذایی سبب افزایش خطر ابتلا به بیماری سنگ کلیه می‌شود، انجام چند مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر و کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار نشان داده است که بالاتر بودن دریافت کلسیم در رژیم غذایی با کاهش خطر تشکیل سنگ همراه است. این کاهش خطر ناشی از افزایش دریافت کلسیم ممکن است ناشی از کاهش روده‌ای اگزالات موجود در رژیم غذایی باشد که سبب کاهش میزان اگزالات موجود در ادرار می‌شود. پایین بودن دریافت کلسیم از آنجاکه سبب افزایش خطر تشکیل سنگ می‌شود و می‌تواند در کاهش دانسیته استخوانی در افرادی که کلیه سنگ‌ساز دارند نقش داشته باشد، ممنوع است.

با وجود فراهمی زیستی مشابه، مصرف مکمل کلسیم ممکن است سبب افزایش خطر تشکیل سنگ شود. تفاوت موجود بین میزان خطرات ناشی از کلسیم رژیم غذایی و مکمل‌های کلسیمی ممکن است ناشی از زمان دریافت مکمل کلسیم باشد یا به علت بالاتر بودن میزان تام کلسیم مصرفی و در نتیجه افزایش دفع کلسیم ادراری رخ دهد.

اگزالات اگزالات موجود در ادرار هم از تولید درون‌زاد آن و هم از جذب اگزالات رژیم غذایی منشأ می‌گیرد. به دلیل فراهمی زیستی پایین و اغلب متغیر آن، بخش عمده اگزالات موجود در غذا ممکن است به آسانی جذب نشود. با این حال ممکن است میزان جذب در افراد دارای کلیه سنگ‌ساز بیشتر باشد. با وجود آنکه مطالعات مشاهده‌ای نشانگر آن هستند که اگزالات رژیم غذایی تنها یک عامل خطر سبب تشکیل سنگ محسوب می‌شود، اما اگزالات موجود در ادرار یک عامل خطر سبب قوی برای تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیمی است و بنابراین تلاش جهت خودداری از مصرف میزان بالای اگزالات باید مفید واقع شود.

حاوی کلسیم از نظر بالینی سیترات موجود در ادرار است. با اینکه فوق اشباع بودن یک معیار محاسبه کردنی است (به‌طور مستقیم اندازه‌گیری نمی‌شود) و به صورت مطلوب فرآیند سنگ‌سازی را پیش‌بینی نمی‌کند، اما چون تلفیقی از فاکتورهای متعددی است که در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته بررسی می‌شوند، یک راهنمای مفید محسوب می‌شود.

مطالعات اخیر الگوی مکانی آغاز فرآیند تشکیل سنگ را تغییر داده‌اند. در نمونه‌های بیوپسی کلیه افراد سنگ‌ساز، فسفات کلسیم در بافت بینابینی کلیه مشاهده شده است. این فرضیه مطرح است که فسفات کلسیم مذکور پایین به سمت پایپلا گسترش می‌یابد و با آسیب زدن به اپیتلیوم پایپلا مکانی برای رسوب کریستال‌های فسفات کلسیم و اگزالات کلسیم فراهم می‌آورد. بخش عمده سنگ‌های اگزالات کلسیم بر روی فسفات کلسیم موجود در رأس پایپلا کلیه (پلاک راندال^۱) رشد می‌کنند. بنابراین فرآیند سنگ‌سازی ممکن است سال‌ها پیش از شناسایی یک سنگ قابل تشخیص از نظر بالینی، آغاز شده باشد. فرآیندهای دخیل در رسوب بینابینی در دست تحقیق هستند.

عوامل خطر ساز

عوامل خطر ساز ابتلا به نفرولیتیز را می‌توان به عوامل مربوط به رژیم غذایی، غیرمرتبط با رژیم غذایی، یا ادراری تقسیم کرد. این عوامل خطر ساز براساس نوع سنگ و مشخصات بالینی متفاوت هستند.

عوامل خطر ساز مربوط به رژیم غذایی بیماران مبتلا به سنگ اغلب رژیم غذایی خود را تغییر می‌دهند؛ بنابراین مطالعاتی که به صورت گذشته‌نگر رژیم غذایی را ارزیابی می‌کنند ممکن است در اثر تورش بازخورد^۲ دچار مشکل شوند. برخی مطالعات که ارتباط بین رژیم غذایی و تغییرات ایجاد شده در ترکیبات سنگ‌زای ادرار را مورد بررسی قرار داده‌اند، اغلب از درجه فوق اشباعی محاسبه شده استفاده کرده‌اند. با این حال ترکیب ادرار به صورت کامل میزان خطر را پیش‌بینی نمی‌کند و همگی اجزایی که میزان خطر را تعدیل می‌کنند در امر محاسبه درجه فوق اشباعی لحاظ نمی‌شوند. بنابراین بهترین روش تحقیقاتی برای بررسی ارتباطات رژیمی عبارت‌اند از مطالعات آینده‌نگری که در حقیقت تشکیل سنگ را به عنوان یک پیامد در نظر

ممکن است در شیرخواران و سالمندان نیز تشکیل شود. میزان شیوع در مناطق جغرافیایی مختلف متفاوت است و بیشترین میزان شیوع در ایالات جنوب شرقی آمریکا مشاهده شده است. افزایش وزن خطر تشکیل سنگ را افزایش می‌دهد و افزایش شیوع نفرولیتیز در ایالات متحده ممکن است تا حدی ناشی از افزایش شیوع چاقی باشد. آن دسته از اثرات محیطی و شغلی که ممکن است سبب کاهش حجم ادرار شوند، از جمله کار در محیطی داغ یا فقدان دسترسی آسان به آب یا یک سرویس بهداشتی، ملاحظات مهم محسوب می‌شوند.

عوامل خطر ساز اداری حجم ادرار همان‌طور که پیش از این ذکر شد، کاهش حجم ادرار سبب افزایش غلظت عوامل سنگ‌ساز می‌شود و یک عامل خطر ساز شایع است که به آسانی قابل تعدیل است. یک کار آزمایی بالینی تصادفی فایدهٔ افزایش مصرف مایعات در بالا بردن حجم ادرار و کاهش خطر عود سنگ را نشان داده است.

کلسیم ادرار بالاتر بودن میزان دفع کلسیم ادراری احتمال تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم و فسفات کلسیم را افزایش می‌دهد. با وجود کاربرد واژهٔ هیپرکلسیوری در اغلب مواقع، یک آستانهٔ مشخص که مورد توافق عمومی باشد جهت افتراق دفع کلسیم ادراری طبیعی و غیرطبیعی از یکدیگر، وجود ندارد. در حقیقت به نظر می‌رسد ارتباط بین کلسیم ادرار و خطر سنگ خطی و پیوسته باشد؛ بنابراین باید از کاربرد یک آستانه فرضی خودداری کرد. سطح دفع ادراری کلسیم در افرادی که سابقه ابتلا به نفرولیتیز دارند، بالاتر است؛ با این حال مکانیسم‌های آن به درستی شناخته نشده‌اند. یکی از عوامل دخیل در این مسئله بیشتر بودن جذب گوارشی کلسیم است، بازگردش بیشتر استخوان (همراه با کاهش دانسیته معدنی استخوان) می‌تواند عامل دیگری برای این مسئله محسوب شود. از دست دادن کلیوی کلسیم به صورت اولیه، همراه با کاهش غلظت کلسیم سرم و افزایش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید (PTH) (و طبیعی بودن سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D) نادر است.

اگزالات ادراری افزایش دفع ادراری اگزالات احتمال تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیمی را می‌افزاید. همان‌طور

سایر مواد مغذی چند مادهٔ دیگر نیز در فرآیند تشکیل سنگ نقش دارند و مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. مصرف بالاتر پروتئین حیوانی می‌تواند سبب افزایش دفع کلسیم و اسیداوریک و کاهش دفع ادراری سیترات شود و همهٔ این موارد سبب افزایش خطر تشکیل سنگ می‌شوند. بالاتر بودن دریافت ساکاروز و سدیم به صورت مستقل از دریافت کلسیم، سبب افزایش دفع آن می‌شوند. میزان بالاتر دریافت پتاسیم سبب کاهش دفع کلسیم می‌شود و بسیاری از غذاهای غنی از پتاسیم به دلیل محتوای قلیایی خود، سبب افزایش دفع ادراری سیترات می‌شوند. سایر عوامل مرتبط با رژیم غذایی که ارتباطی نامنسجم با کاهش خطر سنگ دارند عبارت‌اند از منیزیم و فیتات.

مصرف مکمل‌های ویتامین C با افزایش خطر تشکیل سنگ اگزالات کلسیم همراه است، که احتمالاً به دلیل افزایش سطح اگزالات در ادرار می‌باشد. بنابراین باید به بیمارانی که کلیهٔ آنها سنگ اگزالات کلسیمی تولید می‌کند توصیه کرد که از مصرف مکمل‌های ویتامین C خودداری کنند. با اینکه ممکن است مصرف دوزهای بالای مکمل ویتامین B₆ برای بیماران خاصی که مبتلا به هیپروکزالوری نوع یک هستند، مفید واقع می‌شود، فایدهٔ کاربرد مکمل ویتامین B₆ در سایر بیماران مشخص نیست.

مایعات و نوشیدنی‌ها خطر تشکیل سنگ در صورت کاهش حجم ادرار، افزایش می‌یابد. در صورتی که برون‌ده ادراری کمتر از یک لیتر در روز باشد، خطر تشکیل سنگ بیش از دو برابر می‌شود. دریافت مایعات تعیین‌کنندهٔ اصلی حجم ادرار است، و اهمیت مصرف مایعات در پیش‌گیری از تشکیل سنگ در مطالعات مشاهده‌ای و یک کار آزمایی تصادفی شاهددار نشان داده شده است. مطالعات مشاهده‌ای نشان داده‌اند که مصرف قهوه، چای، شراب، و آبجو با کاهش خطر تشکیل سنگ همراهی دارد. مصرف نوشیدنی‌های کربنات‌داری که حاوی شکر هستند می‌تواند این خطر را افزایش دهد.

عوامل خطر ساز غیر مرتبط با رژیم غذایی سن، نژاد، اندازه بدن، و محیط عوامل خطر ساز مهمی برای نفرولیتیز محسوب می‌شوند. میزان بروز بیماری سنگ کلیه در مردان سفید پوست میانسال بیشتر از همه است، اما سنگ کلیه

عوامل خطر ساز ژنتیکی خطر ایجاد

نفرولیتیز در افرادی که دارای سابقه خانوادگی بیماری سنگ کلیه هستند، بیش از دو برابر است. این ارتباط احتمالاً ناشی از ترکیب استعداد ژنتیکی و مواجهه با عوامل محیطی مشابه است. با آنکه برخی از اختلالات مونوژنیک سبب ایجاد نفرولیتیز می‌شوند، عوامل دخیل در ایجاد اشکال شایع بیماری سنگ کلیه باید شناسایی شوند.

دو مورد از شایع‌ترین اختلالات نادر مونوژنیک که سبب تشکیل سنگ می‌شوند ویژگی‌های آنها به خوبی مشخص شده است، عبارت‌اند از هیپراگزالوری اولیه و سیستینوری. هیپراگزالوری اولیه یک اختلال اوتوزوم مغلوب است که سبب تولید بیش از حد اگزالات به صورت درون‌زاد توسط کبد می‌شود و در نتیجه سنگ‌های اگزالات کلسیمی شکل می‌گیرند و کریستال‌ها در اعضای بدن رسوب می‌کنند. رسوب اگزالات کلسیم در پارانشیم کلیه می‌تواند در نهایت سبب نارسای کلیه شود. سیستینوری یک اختلال اوتوزوم مغلوب دیگر است که سبب بازجذب غیرطبیعی آمینواسیدهای دو بازی پالایش شده می‌شود. دفع ادراری بیش از حد سیستین، که حلالیت کمی دارد، سبب تشکیل سنگ‌های سیستینی می‌شود. سنگ‌های سیستینی در عکس ساده رادیوگرافی قابل مشاهده هستند و اغلب به صورت سنگ‌های شاخ گوزنی یا سنگ‌های دو طرفه متعدد ظاهر می‌کنند. حمله‌های مکرر انسداد و ابزارگذاری‌های^۱ مکرر می‌توانند سبب اختلال مزمن کلیوی شوند.

رویکرد به بیمار: نفرولیتیز

در حال حاضر راهکارهای مبتنی بر شواهد که مورد توافق عمومی گسترده باشد، برای ارزیابی و درمان نفرولیتیز وجود ندارد. با این حال، رویکردهایی استاندارد برای برخورد با بیماران مبتلا به تظاهرات حاد و مزمن وجود دارند که می‌توان از آنها برای هدایت ارزیابی بالینی استفاده کرد.

که در خصوص کلسیم ادرار توضیح داده شد، دفع ادراری «غیرطبیعی» اگزالات نیز فاقد یک تعریف مشخص مورد پذیرش عموم است. از آنجا که ارتباط مابین اگزالات ادراری و خطر سنگ‌سازی خطی و پیوسته است، دسته‌بندی ساده دفع ادراری اگزالات در ارزیابی میزان خطر کمک‌کننده نیست. دو منبع برای اگزالات ادراری وجود دارند که عبارت‌اند از تولید درون‌زاد آن، و دریافت اگزالات از طریق رژیم غذایی، اگزالات رژیم غذایی عامل عمده محسوب می‌شود و در ضمن منبعی است که می‌توان آن را تعدیل کرد. قابل توجه است که دریافت بالاتر کلسیم از رژیم غذایی سبب کاهش جذب اگزالات از دستگاه گوارش می‌شود و بنابراین میزان اگزالات ادرار را کاهش می‌دهد.

سیترات ادراری سیترات ادراری یک مهارکننده طبیعی تشکیل سنگ‌های حاوی کلسیم محسوب می‌شود، بنابراین کاهش دفع ادراری سیترات سبب افزایش خطر تشکیل سنگ می‌شود. بازجذب سیترات تحت تأثیر pH داخل سلول‌های لوله نزدیک است. اسیدوز متابولیک از طریق افزایش بازجذب سیترات پالایش شده، سبب کاهش دفع سیترات می‌شود. با این حال در تعداد قابل توجهی از بیماران سیترات ادرار به دلایلی نامعلوم پایین باقی می‌ماند.

اسیداوریک ادرار در افرادی که مصرف بیش از حد پورین دارند و در موارد نادر ژنتیکی که سبب تولید بیش از حد اسیداوریک می‌شود، سطح ادراری اسیداوریک افزایش می‌یابد، که یک عامل خطر ساز برای تشکیل سنگ‌های اسیداوریکی محسوب می‌شود. به نظر نمی‌رسد این ویژگی با افزایش خطر تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیمی مرتبط باشد.

pH ادرار pH ادرار بر میزان حلالیت برخی از انواع کریستال‌ها مؤثر است. سنگ‌های اسیداوریکی تنها زمانی شکل می‌گیرند که pH ادرار ۵/۵ یا کمتر از آن باشد، در حالی که احتمال تشکیل سنگ‌های فسفات کلسیمی در pH ادراری ۶/۵ یا بالاتر بیشتر است. سیستین در pH ادراری بالاتر قابلیت انحلال بیشتری دارد. سنگ‌های اگزالات کلسیمی تحت تأثیر pH ادرار قرار نمی‌گیرند.

در لبه چپ لگن باشد ممکن است با دیور تیکولیت حاد اشتباه شود. گیرافتادن سنگ در حالب در محل اتصال حالب به مثانه سبب می شود بیمار دچار تکرر ادرار و نیاز اورژانس به ادرار کردن شود. علایم اخیر در بیماران زن می تواند به تشخیص نادرست سیستیت باکتریایی منتهی شود؛ ادرار حاوی گویچه های سفید و قرمز خواهد بود، اما کشت ادرار منفی است. وجود یک سنگ مسدودکننده به همراه عفونت پروگزیمال می تواند به صورت پیلونفریت حاد تظاهر کند. وقوع UTI در شرایط انسداد حالب یک اورژانس پزشکی محسوب می شود و نیازمند برقراری سریع جریان ادرار از طریق کار گذاشتن یک استنت در حالب یا یک لوله نفروستومی تراپوستی است. سایر بیماری های که باید در تشخیص افتراقی مدنظر باشند عبارت اند از دردهای عضلانی یا اسکلتی، زونا، زخم دئودنوم، آنوریسم آئورت شکمی، بیماری های تناسلی، تنگی حالب، و انسداد حالب در اثر موادی غیر از سنگ مانند لخته خون یا پاییلای کنده شده. فرآیندهای خارج مجرای می توانند حالب را تحت فشار قرار دهند و آن مسدود کنند؛ با این حال از آنجا که این فرآیندها آغازی تدریجی دارند، به طور تیپیک با کولیک کلیوی تظاهر نمی کنند.

تشخیص و مداخلات یافته های شیمیایی سرم به طور تیپیک طبیعی هستند، اما شمارش گویچه های سفید ممکن است بالا باشد. آزمایش ته نشین ادرار به طور معمول گویچه های سفید و قرمز خون و گاهی کریستال ها را نمایش می دهد (شکل ۱-۳۴۲). فقدان همآچوری ردکننده وجود سنگ نیست به ویژه در مواردی که سنگ به طور کامل جریان ادرار را مسدود کرده باشد.

اغلب اوقات تشخیص براساس شرح حال، معاینه بالینی، و آزمایش ادرار مطرح می شود. بنابراین ممکن است منتظر ماندن جهت اثبات رادیوگرافیکی پیش از درمان علایم ضرورتی نداشته باشد. تشخیص با انجام یک مطالعه تصویربرداری مناسب صورت می گیرد، انجام CT پیچشی^۱ ارجح است چون حساسیت بسیار بالایی دارد و امکان مشاهده سنگ های اسیداوریکی (که به طور

به طور تیپیک برای اینکه یک سنگ کلیه تا حدی رشد کند که از لحاظ بالینی به اندازه های قابل شناسایی برسد هفته ها تا ماه ها زمان لازم است (و اغلب بسیار طولانی تر). اگرچه حرکت سنگ یک واقعه برجسته است، اما تشکیل و رشد سنگ از نظر بالینی به وضوح بی سر و صدا است. پیش از آنکه نشانه ها (به طور مثال همآچوری) یا علایم (به طور مثال درد) سنگ کلیه آشکار شوند، ممکن است سنگ برای سال ها یا حتی دهه ها در کلیه به صورت بدون علامت وجود داشته باشد. بنابراین درک این واقعیت مهم است که آغاز علایمی که به طور تیپیک به حرکت سنگ به داخل حالب قابل انتساب باشند، زمان حقیقی شکل گیری سنگ را مشخص نمی کند. علایمی که سبب به حرکت درآمدن سنگ می شوند ناشناخته اند.

تظاهرات بالینی و تشخیص افتراقی دو نوع تظاهرات تیپیک شایع برای افراد مبتلا به وقایع حاد مرتبط با سنگ وجود دارند که عبارت اند از کولیک کلیوی و همآچوری آشکار بدون درد. کولیک کلیوی یک نام گذاری اشتباه است چون درد به طور تیپیک هیچ گاه به طور کامل برطرف نمی شود، بلکه بیشتر شدت آن تغییر می کند. اغلب هنگامی که یک سنگ به داخل حالب حرکت می کند، ناراحتی با آغاز ناگهانی درد یک طرفه پهلوی شروع می شود. شدت درد می تواند به سرعت افزایش یابد و هیچ عامل تخفیف دهنده ای وجود ندارد. این درد، که اغلب اوقات با تهوع و گاهی اوقات با استفراغ همراه است، ممکن است براساس مکان قرارگیری سنگ، به نقاط دیگر تیر بکشد. در صورت گیرافتادن سنگ در بخش فوقانی حالب، ممکن است درد به سمت جلو تیر بکشد؛ اگر سنگ در بخش تحتانی حالب باشد، درد می تواند در مردان به بیضه همان طرف یا در زنان به لایبای همان طرف تیر بکشد. گاهی اوقات بیمار دچار همآچوری آشکار و فاقد درد است.

ممکن است سایر تشخیص ها با کولیک حاد کلیوی اشتباه شوند. در صورت گیرافتادن سنگ در محل اتصال حالب به لگنچه راست، ممکن است علایم نمای علایم کله سیستیت حاد را تقلید کنند. در صورتی که حالب را در نقطه عبور آن از روی لبه راست لگن بلوک کند، علایم می توانند نمای آپاندیسیت حاد را تقلید کنند، و اگر انسداد

در صورت وجود اندیکاسیون انجام مداخله، اندازه، مکان، و ترکیب سنگ؛ کالبدشناسی مجرای ادراری؛ و میزان تجربهٔ اورولوژیست مناسب‌ترین نوع مداخله را تعیین می‌کنند. سنگ‌شکنی از خارج بدن با امواج شوکی غیرتهاجمی‌ترین انتخاب است که در آن از امواج شوکی تولید شده در خارج بدن برای قطعه قطعه کردن سنگ استفاده می‌شود. با یک رویکرد اندوورولوژیکی می‌توان سنگ را به وسیله سبد خارج کرد یا از طریق لیزر قطعه قطعه کرد. برای خارج کردن سنگ‌های بزرگ قسمت فوقانی مجرا، استفاده از نفروستولیتوتومی تراپوستی با بیشترین احتمال موفقیت را دارد. پیشرفت‌های به دست آمده در رویکردها و ابزارهای اورولوژیک نیاز به روش‌های جراحی باز از جمله اورتولیتوتومی یا پیلولیتوتومی را تقریباً از بین برده است.

ارزیابی به منظور پیش‌گیری از سنگ بیش از نیمی از افرادی که برای نخستین بار دچار سنگ شده‌اند، ظرف ۱۰ سال دوباره دچار عود سنگ خواهند شد. برای شناسایی عوامل مستعدکننده نیاز به یک ارزیابی دقیق است تا بتوان با تعدیل آنها خطر تشکیل سنگ جدید را کاهش داد. مبادرت به ارزیابی حتی پس از وقوع اولین حملهٔ سنگ نیز مناسب است زیرا عود شایع است و به‌طور معمول با تعدیل کم هزینه سبک زندگی یا سایر درمان‌ها می‌توان از آن پیش‌گیری کرد.

شرح حال یک شرح حال دقیق که از بیمار و بررسی اسناد پزشکی او به دست آمده است باید شامل تعداد و تواتر حمله‌ها (افتراق عبور سنگ از تشکیل سنگ) و مطالعات تصویربرداری پیشین وی، مداخلات انجام شده، ارزیابی‌ها، و درمان‌های به کار رفته باشد. سؤال در مورد سابقهٔ مصرف داروهای مؤثر بر UTI، جراحی لاغری، نفرس، فشارخون بالا، و دیابت شیرین نیز لازم است. سابقه فامیلی بیماری سنگ کلیه می‌تواند نشانگر استعداد ژنتیکی باشد. تهیهٔ فهرست کامل نسخه‌های اخیر تجویز شده و داروهای بدون نسخه مصرف شده توسط بیمار و مکمل‌های ویتامین و مواد معدنی نیز

مرسوم سنگ‌های شفاف رادبولوژیکی نامیده می‌شدند) را فراهم می‌آورد و نیازی به استفاده از مادهٔ حاجب رادیوگرافیکی ندارد (شکل ۲-۳۴۲). CT پیش‌بینی سنگ‌هایی به کوچکی یک میلی‌متر را نیز شناسایی می‌کند که در سایر روش‌های تصویربرداری احتمال دارد تشخیص داده نشوند. به‌طور تیپیک CT پیش‌بینی وجود سنگ حالب یا شواهد عبور اخیر آن را نمایش می‌دهد (به‌طور مثال هیدرونفروز یا مخطط شدن بری نفریک) در حالی که با عکس ساده شکم (کلیه/حالب/مثانه، یا KUB) ممکن است وجود سنگ در حالب یا کلیه، حتی اگر حالب‌اشعه باشد، تشخیص داده نشود، و اطلاعات مورد نظر در خصوص انسداد نیز فراهم نمی‌شود. سونوگرافی شکمی از این مزیت برخوردار است که فاقد پرتوتابی است و اطلاعاتی در خصوص هیدرونفروز فراهم می‌آورد، ولی حساسیت آن از CT کمتر است و تنها کلیه و احتمالاً قطعه ابتدایی حالب را نمایش می‌دهد، بنابراین اغلب سنگ‌های حالب به روش سونوگرافی قابل شناسایی نیستند. بسیاری از بیمارانی که برای نخستین بار دچار حملهٔ کولیک می‌شوند به بخش اورژانس مراجعه می‌کنند. کارآزمایی‌های تصادفی نشان داده‌اند که تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی تزریقی (مانند کنتورولاک) به اندازهٔ اپیوئیدها در تخفیف علائم کارایی دارد و عوارض جانبی آنها نیز کمتر است. تجویز بیش از حد مایعات مفید نیست؛ بنابراین هدف حفظ حجم طبیعی بدن است. در صورتی که بتوان درد را به میزان کافی کنترل کرد و بیمار قادر به مصرف مایعات به صورت خوراکی باشد، می‌توان از بستری کردن بیمار خودداری کرد. کاربرد یک آلفا بلوکر ممکن است بتواند میزان دفع خودبه‌خودی سنگ را افزایش دهد. انجام مداخلات اورولوژیکی باید به تعویق انداخته شود مگر در صورت وجود شواهد UTI، پایین بودن احتمال عبور خود به خود سنگ (به عنوان مثال اندازه سنگ ۶ میلی‌متر یا بیشتر باشد یا یک ناهنجاری کالبدشناختی وجود داشته باشد)، یا درد غیرقابل کنترل. می‌توان به روش سیستوسکوپیک استنت در حالب کار گذاشت لیکن این روش به‌طور تیپیک نیاز به بی‌هوشی عمومی دارد، و استنت می‌تواند به شدت بیمار را ناراحت کند، سبب ایجاد هماچوری آشکار شود، و خطر ایجاد UTI را افزایش دهد.

ضرورت دارد. مرور سیستم‌ها باید بر شناسایی عوامل سبب‌شناختی ممکن مرتبط با حجم ادرار پایین (نظیر دفع نامحسوس زیاد آب، کاهش دریافت مایعات) و سوءجذب گوارشی و همچنین اطمینان از دفعات ادرار کردن بیمار طی روز و در طول شب متمرکز باشد.

شواهد غیرقابل انکار فراوانی نقش مهم رژیم غذایی را در بیماری سنگ کلیوی نشان داده‌اند. بنابراین سابقه غذایی باید شامل اطلاعاتی در خصوص عادات غذایی معمول (وعده‌های غذایی و میان وعده‌ها)، میزان دریافت کلسیم، مصرف غذاهای سرشار از اگزالات (اسفناج، ریواس، سیب‌زمینی)، و میزان دریافت مایعات (شامل نوشیدنی خاصی که به‌طور تیپیک مصرف می‌شود) باشد.

معاینه بالینی در معاینه بالینی باید وزن، فشارخون، حساسیت زاویه دنده‌ای - مهره‌ای به لمس، و ادم اندام‌های تحتانی و همچنین نشانه‌های بیماری سیستمیک دیگر از جمله هیپرپاراتیروئیدسم اولیه و نقرس را ارزیابی کرد.

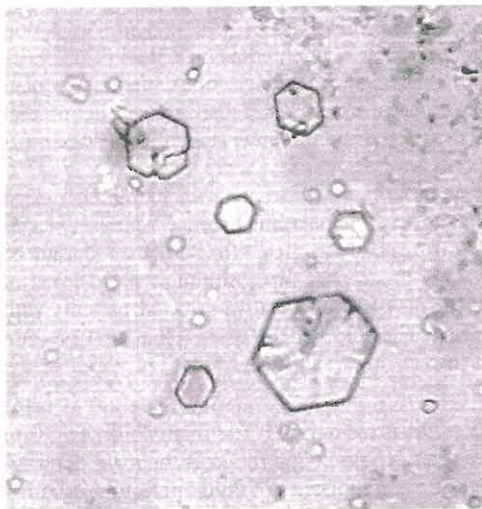
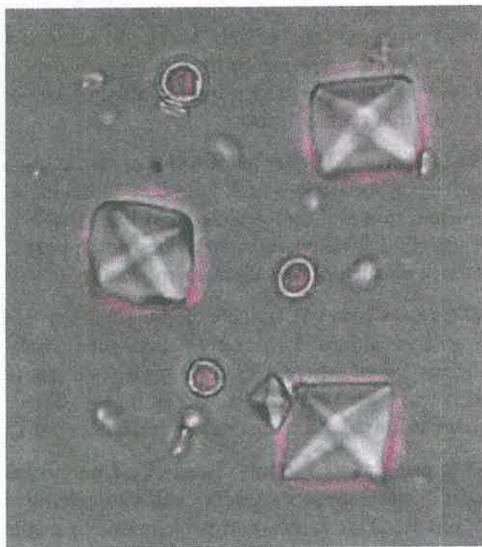
ارزیابی آزمایشگاهی سطوح سرمی الکترولیت‌ها (جهت کشف هیپوکالمی یا اسیدوز لوله‌ای کلیوی)، کراتینین، کلسیم، و اسیداوریک در صورتی که به تازگی اندازه‌گیری نشده‌اند، باید تعیین گردند. در صورتی که میزان کلسیم سرم و ادرار در محدوده حداکثر طبیعی و یا افزایش یافته بود باید پاراثرمن اندازه‌گیری شود. اغلب سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در همراهی پارا‌تورمون اندازه‌گیری می‌شود تا بتوان موارد افزایش یافته پارا‌تورمون در زمینه کمبود ویتامین D را شناسایی کرد.

آزمایش بررسی ادرار، شامل ارزیابی ته‌نشست ادراری می‌تواند اطلاعات مفیدی فراهم آورد. در افرادی که دارای سنگ‌های بدون علامت باقی‌مانده هستند حضور گویچه‌های قرمز و سفید در ادرار امری شایع است. در صورت شک به وجود عفونت ادراری باید کشت ادرار انجام شود. ته‌نشست ادراری می‌تواند کریستال‌ها را هم نشان دهد (شکل ۱-۳۴۲)، و به شناسایی نوع سنگ کمک کند و در ضمن اطلاعاتی پیش‌آگهی دهنده نیز فراهم می‌آورد چون دفع ادراری کریستال یک عامل خطر ساز قوی جهت تشکیل سنگ جدید است.

نتایج حاصله از نمونه‌های ادرار بیست و چهار ساعته سنگ بنای توصیه‌های درمانی را تشکیل می‌دهند. مطرح نمودن توصیه‌های مربوط به تعدیل سبک زندگی را باید تا تکمیل جمع‌آوری ادرار به تعویق انداخت. در یک ارزیابی پایه بیمار باید دست‌کم دو نمونه ادرار بیست و چهار ساعته را در حین مصرف رژیم غذایی معمول و میزان معمول مصرف مایعات خود، جمع‌آوری کند. حجم تام، کلسیم، اگزالات، سیتрат، اسیداوریک، سدیم، پتاسیم، فسفر، pH، و کراتینین باید اندازه‌گیری شوند. در صورت امکان تعیین میزان حالت فوق اشباع‌شدگی محاسبه شده نیز اطلاعاتی را فراهم می‌آورد. میزان دفع بیست و چهار ساعته بسیاری از عوامل مطرح شده، در روزهای مختلف تفاوت‌های چشمگیری دارند؛ بنابراین پیش از ملزم ساختن بیمار به تغییر طولانی‌مدت سبک زندگی یا تجویز دارو برای او سنجش این مقادیر در دو نمونه جمع‌آوری شده، از اهمیت برخوردار است. تفسیر نتایج ادرار بیست و چهار ساعته باید با توجه به این موضوع صورت گیرد که نمونه‌ها به‌طور معمول در تعطیلات آخر هفته جمع‌آوری می‌شوند که بیمار در منزل است و عادات فرد در محل کار یا خارج از منزل می‌تواند به صورت چشمگیری متفاوت باشد (این تفاوت می‌تواند مفید یا زیان‌آور باشد). انجام آزمایشات اختصاصی از جمله تجویز دوز بارگذاری کلسیم یا محدودیت آن توصیه نمی‌شود چون تأثیری بر توصیه‌های بالینی ندارد.

در صورت فراهم بودن سنگ یا قطعه‌ای از آن بررسی ساختار سنگ ضرورت دارد. بیماران را باید به آوردن سنگ‌های دفع‌شده برای بررسی تشویق نمود. از روی نتایج ادرار بیست و چهار ساعته نمی‌توان نوع سنگ را با اطمینان تعیین کرد.

تصویربرداری روش تشخیصی استاندارد طلایی CT چرخشی^۱ بدون ماده حاجب است. در صورتی که در حمله حاد بیماری CT انجام نشده باشد، باید آن را جهت تعیین دقیق بار پایه سنگ مدنظر داشت. در یک تصویربرداری غیر ابده‌آل ممکن است سنگ‌های باقی‌مانده تشخیص داده نشوند و عبور بعدی آنها به اشتباه یک سنگ جدید

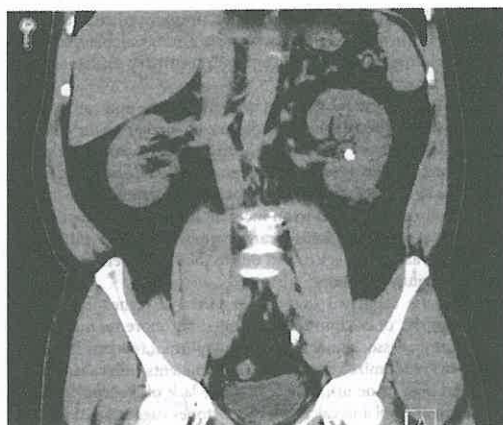


شکل ۱-۳۴۲. ته‌نشست ادراری به دست آمده از بیماری که مبتلا به سنگ‌های اگزالات کلسیم است (چپ) و بیماری که سنگ‌های سیستینی دارد (راست). کریستال‌های اگزالات کلسیم دی‌هیدرات از نظر شکل به صورت هرم‌هایی دوسویه هستند و کریستال‌های سیستین شش‌وجهی هستند.

تلقی شود. در چنین شرایطی ممکن است به خاطر سنگی که از پیش موجود بوده است، بی‌دلیل رژیم طبی پیش‌گیرانه تغییر کند.

توصیه‌های مربوط به تصویربرداری پیگیری را باید برای هر بیمار طراحی کرد؛ در حالی که CT بهترین اطلاعات را فراهم می‌آورد، میزان دوز پرتوتابی آن نیز بالاتر از سایر روش‌ها است؛ بنابراین تنها در صورتی باید از CT استفاده شود که نتایج آن سبب تغییر توصیه‌های بالینی شوند. با وجود حساسیت پایین‌تر، سونوگرافی کلیوی یا تهیه KUB به‌طور تیپیک برای به حداقل رساندن مواجهه با پرتو، با لحاظ کردن محدودیت‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

پیش‌گیری از تشکیل سنگ جدید توصیه‌ها به منظور پیش‌گیری از تشکیل سنگ به نوع سنگ و نتایج ارزیابی متابولیک بستگی دارند. پس از رد احتمال علل ثانویه قابل درمان تشکیل سنگ (به‌طور مثال هیپرپاراتیروئیدسم اولیه)، باید بر تغییر ترکیب ادرار به منظور کاهش خطر تشکیل سنگ جدید تمرکز کرد.



شکل ۲-۳۴۲. تصویر کروئال CT بدون ماده حاجب از بیماری که با کولیک کلیوی سمت چپ مراجعه کرده است. یک سنگ مسدودکننده در قسمت دیستال حالب چپ در سطح مهره S۱ مشاهده می‌شود که حداکثر اندازه آن ۱۰ میلی‌متر است. هیدرواورترونفروز شدید و مخطط شدن چربی پری‌نفریک چپ مشاهده می‌شود. علاوه بر این یک سنگ شش میلی‌متری غیرمسدودکننده نیز در ناحیه بین قطبی کلیه چپ وجود دارد.

عناصر تشکیل دهنده ادرار متغیرهایی پیوسته هستند و خطر مرتبط با آنها نیز پیوسته است؛ بنابراین هیچ آستانه دقیقی وجود ندارد. طبقه‌بندی به دو دسته «طبیعی» و «غیرطبیعی» می‌تواند همراه کننده باشد و باید از آن خودداری کرد.

ادرار رقیق احتمال کریستال‌سازی را برای همه انواع سنگ‌ها کاهش می‌دهد. حجم ادرار باید دست‌کم دو لیتر در روز باشد. از آنجا که میزان دفع نامحسوس مایع و دریافت مایع از طریق منابع غذایی متفاوت است، میزان نام مایع دریافتی مورد نیاز برای افراد مختلف متفاوت است. بهتر آن است که به جای تعیین اینکه چه میزان مایع باید نوشیده شود، بیمار را آگاه ساخت که براساس حجم ادرار بیست و چهار ساعته‌اش به چه میزان بیشتری نوشیدن مایعات احتیاج دارد. به عنوان مثال در صورتی که حجم ادرار روزانه ۱/۵ لیتر باشد، باید به بیمار توصیه کرد تا دست‌کم روزانه ۰/۵ لیتر مایع بیشتر از قبل بنوشد تا حجم ادرارش به میزان هدف ۲ لیتر در روز برسد.

توصیه‌هایی برای انواع خاص سنگ

اگزالات کلسیم عوامل خطر ساز تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم عبارت‌اند از بالاتر بودن کلسیم ادرار، بالاتر بودن اگزالات ادرار، و پایین تر بودن سیتрат ادرار. این نوع سنگ در طیف فیزیولوژیک نسبت به pH حساس نیست.

در افرادی که میزان دفع ادراری کلسیم بیشتر است، درصد بالاتری از کلسیم خورده شده جذب می‌شود. با این وجود محدودیت کلسیم رژیم غذایی مفید نیست و در حقیقت احتمال زیان‌آور بودن آن مطرح است (به مبحث «عوامل خطر ساز مربوط به رژیم غذایی» رجوع کنید). در یک کارآزمایی تصادفی بر روی مردانی با میزان کلسیم ادراری بالا و سنگ‌های اگزالات کلسیمی عودکننده رژیم غذایی حاوی ۱۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم و مصرف کم سدیم و پروتئین حیوانی در مقایسه با کاربرد رژیم غذایی حاوی کلسیم پایین (۴۰۰ میلی‌گرم در روز) به‌طور چشمگیری تشکیل سنگ را کاهش داد. از مصرف بیش از حد کلسیم (بیش از ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز) باید خودداری کرد.

مصرف یک دیورتیک تیازیدی با دوزی بیش از مقدار مورد استفاده در درمان فشارخون بالا می‌تواند به‌طور قابل ملاحظه‌ای دفع ادراری کلسیم را کاهش دهد.

چندین کارآزمایی تصادفی شاهددار نشان داده‌اند که دیورتیک‌های تیازیدی قادر هستند میزان عود سنگ‌های اگزالات کلسیمی را قریب به ۵۰ درصد کاهش دهند. در صورت تجویز تیازید محدودیت سدیم رژیم غذایی جهت دستیابی به کاهش مورد نظر در دفع ادراری کلسیم ضرورت دارد. با وجود آنکه ممکن است بیس فسفونات‌ها دفع ادراری کلسیم را در برخی افراد کاهش دهند، اما هیچ داده‌ای در خصوص اینکه این کلاس دارویی می‌تواند سبب کاهش تشکیل سنگ شود یا خیر وجود ندارد؛ بنابراین در حال حاضر برای پیش‌گیری از سنگ نمی‌توان مصرف بیس فسفونات‌ها را به تنهایی توصیه کرد.

کاهش اگزالات ادرار نیز به نوبه خود از حالت فوق اشباع اگزالات کلسیم می‌کاهد. در بیماران مبتلا به اشکال شایع نفرولیت‌تیز خودداری از مصرف دوزهای بالای مکمل‌های ویتامین C تنها راهکار شناخته شده برای کاهش تولید درون‌زاد اگزالات می‌باشد.

اگزالات یک محصول نهایی متابولیک است، بنابراین هر مقدار از اگزالات رژیم غذایی که جذب شود در ادرار دفع خواهد شد. کاهش جذب اگزالات برونزاد دو رویکرد دارد. رویکرد نخست اجتناب از مصرف غذاهای حاوی مقادیر بالای اگزالات از جمله اسفناج، ریواس، و سیب‌زمینی می‌باشد که منطقی به نظر می‌رسد. با این حال محدودیت شدید مصرف اگزالات با کاهش عود سنگ همراه نبوده است و به‌طور کلی می‌تواند برای سلامتی زیان‌آور باشد چون مانع از دریافت فواید بسیاری از مواد غذایی می‌شود که به غلط سرشار از اگزالات در نظر گرفته شده‌اند. اندازه‌گیری محتوای اگزالات مواد غذایی (به‌طور مثال فراهمی زیستی) در بالین، مورد اختلاف نظر است. قابل توجه است که جذب اگزالات با افزایش دریافت کلسیم کاهش می‌یابد؛ بنابراین باید افرادی که میزان اگزالات ادراری‌شان بالاتر از حد مطلوب است تشویق کرد تا به میزان کافی از کلسیم استفاده کنند. فلور میکروبی روده می‌تواند میزان جذب اگزالات را تغییر دهد و این امر به وجود باکتری‌های تخریب‌کننده اگزالات بستگی دارد. با این حال، در حال حاضر درمانی برای تغییر فلور میکروبی که دفع اگزالات ادراری را در درازمدت به نحوی مطلوب تحت تأثیر قرار دهد وجود ندارد.

فسفات کلسیم سنگ‌های فوسفات کلسیمی عوامل خطر ساز مشترکی با سنگ‌های اگزالات کلسیمی دارند که عبارت‌اند از غلظت بالای کلسیم ادراری و غلظت پایین سیترات ادراری، اما به عوامل دیگری نیز باید توجه کرد. سطح بالای فوسفات ادراری و بالاتر بودن pH ادرار (به‌طور تیپیک $\leq 6/5$) با افزایش احتمال تشکیل سنگ‌های فوسفات کلسیم همراه هستند. سنگ‌های فوسفات کلسیمی در بیماران مبتلا به اسیدوز لوله‌ای دیستال کلیه و هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه شایع‌تر هستند. در خصوص توصیه‌های پیش‌گیرانه مخصوص بیمارانی که کلیه آنها سنگ‌های فوسفات کلسیمی می‌سازند کار آزمایی تصادفی خاصی انجام نشده است، بنابراین تمرکز مداخلات بر تعدیل عوامل خطر ساز شناخته شده قرار دارد. دیورتیک‌های تیازیدی (همراه با محدودیت سدیم) ممکن است جهت کاهش کلسیم ادراری به کار روند، همان‌طور که در قسمت سنگ‌های اگزالات کلسیمی مورد بحث قرار گرفت. در بیماران دارای سطح پایین سیترات ادراری مکمل‌های قلیایی (نظیر سیترات پتاسیم) ممکن است برای افزایش غلظت سیترات ادرار به کار روند. با این حال pH ادرار این بیماران باید به دقت کنترل شود چون مکمل‌های قلیایی می‌توانند pH ادرار را افزایش دهند و به این ترتیب خطر بالقوه تشکیل سنگ را بالا ببرند. کاهش فوسفات رژیم غذایی می‌تواند با کاهش دفع ادراری فوسفات مفید واقع شود.

اسیداوریک دو عامل خطر ساز عمده برای ایجاد سنگ‌های اسیداوریکی عبارت‌اند از pH پایین مداوم ادرار و دفع بالای اسیداوریک. pH ادرار بیشترین تأثیر را بر میزان حلالیت اسیداوریک دارد؛ بنابراین سنگ بنای پیش‌گیری از تشکیل سنگ‌های اسیداوریکی عبارت است از افزایش pH ادرار. در حالی که اسیدی کردن ادرار به سادگی قابل انجام نیست، با افزایش دریافت غذاهای سرشار از قلیا (نظیر میوه‌ها و سبزیجات) و کاهش دریافت غذاهای تولیدکننده اسید (نظیر گوشت حیوانات) می‌توان به سادگی ادرار را قلیایی کرد. در صورت لزوم، می‌توان با استفاده از مکمل نمک‌های بی‌کربنات و سیترات (سیترات پتاسیم ارجح است) به pH هدف ۶ تا ۷ طی شب و روز دست یافت.

سیترات مهارکننده طبیعی تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم و فوسفات کلسیم است. مصرف مقادیر بالای مواد غذایی سرشار از مواد قلیایی (نظیر میوه‌ها و سبزیجات) قادر است میزان سیترات ادراری را افزایش دهد. در بیمارانی که سیترات ادراری پایینی دارند و تعدیل رژیم غذایی میزان سیترات ادراری آنها را به میزان کافی افزایش نمی‌دهد، افزودن مکمل قلیایی (به‌طور تیپیک سیترات پتاسیم) سبب افزایش دفع ادراری سیترات خواهد شد. با وجودی که نمک‌های سدیم از جمله بی‌کربنات سدیم در افزایش میزان سیترات ادرار مؤثر هستند، ولی به دلیل اثرات نامطلوب سدیم بر دفع ادراری کلسیم، به‌طور تیپیک باید از مصرف آن خودداری کرد. گزارش‌های پیشین مطرح‌کننده آن بود که بالاتر بودن سطح اسیداوریک ادرار ممکن است خطر تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم را افزایش دهد ولی مطالعات جدیدتر این ارتباط را تأیید نمی‌کنند. با این حال در یک کار آزمایی تصادفی شاهددار مصرف آلپورینول در بیماران مبتلا به سنگ کلیه و سطح بالای اسیداوریک ادرار سبب کاهش عود سنگ شده است فقدان ارتباط مابین سطح اسیداوریک ادرار و سنگ‌های اگزالات کلسیمی مطرح‌کننده آن است که مکانیسم زمینه‌ای متفاوتی باعث این اثر مفید آلپورینول شده است. ممکن است تعدیل بیشتر رژیم‌های غذایی در کاهش عود سنگ مفید باشد. محدودیت پروتئین حیوانی غیر لبنیاتی (نظیر گوشت قرمز، گوشت مرغ، غذاهای دریایی) یک رویکرد منطقی است و می‌تواند منجر به دفع بالاتر سیترات و کاهش دفع کلسیم شود. علاوه بر این کاهش دریافت سدیم به کمتر از ۲/۵ گرم در روز ممکن است سبب کاهش دفع ادراری کلسیم شود. دریافت ساکاروز و فروکتوز باید به حداقل رسانده شود.

رژیم DASH^۱ (رویکردهای رژیم غذایی با هدف توقف فشارخون بالا) به منظور تداوم یک الگوی رژیمی که نسبت به دست‌کاری مواد مغذی خاص برای بیماران عملی‌تر باشد یک راهکار مناسب و آسان را ارائه کرده است. کار آزمایی‌های تصادفی نشان داده‌اند که رژیم DASH سبب کاهش فشارخون شده است. در حال حاضر تنها داده‌های مطالعات مشاهده‌ای در دسترس قرار دارند و آنها نشانگر ارتباط معکوس قوی و پایداری مابین کاربرد رژیم DASH و خطر تشکیل سنگ هستند.

توسط این باکتری‌ها اوره را هیدرولیز می‌کند و می‌تواند pH ادرار را به سطوح فراتر از سطح فیزیولوژیکی (بیش از ۸) بالا ببرد. سنگ‌های استرووایتی می‌توانند به سرعت رشد کنند و لگنجه کلیه را پر نمایند (سنگ‌های شاخ گوزنی). سنگ‌های استرووایتی باید به‌طور کامل توسط یک اورولوژیست خارج گردند. می‌توان با پیش‌گیری از عفونت‌های مجاری ادراری از تشکیل سنگ‌های جدید ممانعت به عمل آورد. در بیماران مبتلا به UTI‌های راجعه مجاری فوقانی (نظیر کسانی که تخلیه ادراری آنها به طریق جراحی تغییر داده شده است یا افراد مبتلا به آسیب نخاعی) می‌توان استویدروکسامیک اسید را که مهارکننده اوره‌آز است مدنظر داشت؛ با این حال به علت احتمال ایجاد عوارض جانبی، این دارو باید با احتیاط مصرف شود.

پیگیری بلندمدت

در کل رژیم‌های پیش‌گیرانه‌ای که پیش از این توضیح داده شدند فرآیند پاتوفیزیولوژیکی زمینه‌ای را درمان نمی‌کنند. بنابراین این توصیه‌ها به‌طور تئپیک باید در طول زندگی بیمار پیگیری شوند و طراحی توصیه‌ها به نحوی قابل پذیرش برای بیمار ضرورت دارد چون خاطره وقایع حاد مرتبط با سنگ پاک خواهد شد و بیماران اغلب عادات قدیمی خود را از سر خواهند گرفت (نظیر مصرف ناکافی مایعات)، بنابراین پیگیری بلندمدت جهت اطمینان یافتن از اینکه آیا بیمار از رژیم پیش‌گیرانه خود پیروی می‌کند ضرورت دارد و موجب کاهش مورد نظر در خطر ایجاد سنگ جدید خواهد شد.

اقدام به پیگیری تصویربرداری باید با دقت طراحی شود. بسیاری از بیمارانی که دچار حملات راجعه کولیک کلیوی می‌شوند، به اورژانس مراجعه می‌کنند و اغلب به دفعات CT اسکن می‌شوند. با اینکه CT اسکن بهترین اطلاعات را فراهم می‌آورد، اما دوز پرتوتابی ناشی از آن نیز به مراتب بیش از عکس ساده شکم (KUB) است. سنگ‌های کوچک ممکن است با KUB تشخیص داده نشوند، و توانایی سونوگرافی در تعیین اندازه و تعداد سنگ‌ها محدود است. به حداقل رساندن پرتوتابی باید یکی از اهداف در برنامه‌ریزی پیگیری بلندمدت باشد و باید بین آن و دست‌یابی به اطلاعات تشخیصی تعادل برقرار گردد.

تولید اسیداوریک میزان دفع ادراری آن را تعیین می‌کند. اسیداوریک محصول نهایی متابولیسم پورین است؛ بنابراین کاهش مصرف مواد غذایی حاوی پورین می‌تواند دفع ادراری اسیداوریک را کاهش دهد. دانستن این نکته مهم است که سطح سرمی اسیداوریک به کسر دفعی اسیداوریک بستگی دارد و بنابراین اطلاعاتی در خصوص دفع ادراری اسیداوریک فراهم نمی‌کند. به عنوان مثال در افرادی که تولید اسیداوریک و به همراه آن کسر دفعی اسیداوریک بالایی دارد، میزان دفع ادراری اسیداوریک بالا است در حالی که سطح سرمی اسیداوریک وی طبیعی (یا حتی پایین) خواهد بود. در صورتی که قلیایی کردن ادرار به تنهایی مؤثر واقع نشود و تعدیل رژیم غذایی سبب کاهش کافی اسیداوریک ادرار نگردد، استفاده از مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز نظیر آلپورینول یا فبوسکوستات می‌تواند دفع اسیداوریک ادراری را تا ۴۰ الی ۵۰ درصد کاهش دهد.

سیستین دفع ادراری سیستین به سادگی قابل تعدیل نیست. محدودیت درازمدت سیستین در رژیم غذایی آسان نیست و احتمال موفقیت آن پایین است؛ بنابراین باید برای پیش‌گیری از تشکیل سنگ‌های سیستینی بر افزایش حلالیت سیستین تمرکز کرد. ممکن است بتوان با مصرف دارویی که به صورت کووالانسی به سیستین متصل می‌شود (تیوپرونین و پنی‌سیلامین) و دارویی که pH ادرار را افزایش می‌دهد، به این هدف دست یافت. به دلیل بهتر بودن الگوی عوارض جانبی، تیوپرونین انتخاب ارجح است. داروی قلیایی‌کننده ارجح سترات پتاسیم است چون نمک‌های سدیم می‌توانند سبب افزایش دفع سیستین شوند. حفظ حجم بالای ادرار در پیش‌گیری از همه سنگ‌ها و به‌ویژه در بیماران مبتلا به سیستینوری بخشی ضروری از رژیم پیش‌گیرانه را تشکیل می‌دهد.

استروایت سنگ‌های استرووایتی که سنگ‌های ناشی از عفونت یا سنگ‌های تریل فسفات نیز نامیده می‌شوند تنها هنگامی تشکیل می‌شوند که بخش فوقانی مجاری ادراری دچار عفونت ناشی از باکتری‌های تولیدکننده اوره‌آز نظیر پروتئوس میرابیلیس، کلبسیلا پنومونه، یا گونه‌های پروویدنسیا شود. اوره‌آز تولید شده

انسداد مجاری ادراری

۳۴۳

Julian L. Seifert

انسداد جریان ادرار و به دنبال آن استاز و افزایش فشار مجاری ادراری، کارکرد کلیه و مجاری ادراری را مختل می‌سازد و یک علت شایع نارسایی کلیوی حاد و مزمن می‌باشد (نفروپاتی انسدادی). اگر انسداد در مراحل اولیه برطرف گردد، نقایص عملکردی معمولاً به‌طور کامل بهبود می‌یابند. با این حال انسداد مزمن ممکن است موجب کاهش دائمی توده کلیوی (آتروفی کلیه) و توانایی دفعی آن شود و همین‌طور استعداد ابتلا به عفونت موضعی و تشکیل سنگ را افزایش دهد. بنابراین تشخیص زودهنگام و درمان سریع، برای به حداقل رساندن اثرات مخرب انسداد بر ساختار و کارکرد کلیه ضروری است.

سبب‌شناسی

انسداد جریان ادراری می‌تواند نتیجه انسداد مکانیکی داخلی یا خارجی و همین‌طور نتیجه نقایص عملکردی بدون وجود انسداد ثابت در سیستم تخلیه ادرار باشد. انسداد مکانیکی ممکن است در هر سطحی از مجرای ادراری، از کالیس‌های کلیه تا سوراخ پیشابراه رخ دهد. نقاط تنگی طبیعی، مانند نقاط پیوستگاه حالب - لگنچه^۱ و حالب - مثانه^۲، گردن مثانه و سوراخ پیشابراه محل‌های شایع انسداد می‌باشند. هنگامی که انسداد بالاتر از سطح مثانه باشد، اتساع یک‌طرفه حالب (هیدرواورتر)^۳ و سیستم لگنچه‌ای - کالیسی^۴ کلیه (هیدرونفروز)^۵ رخ می‌دهد؛ ضایعات واقع در سطح مثانه و یا پایین‌تر، موجب درگیری دوطرفه می‌شوند. اشکال شایع انسداد در جدول ۱-۳۴۳ آورده شده‌اند. در دوران کودکی، ناهنجاری‌های مادرزادی مانند باریک‌شدن پیوستگاه حالب به لگنچه و ورود غیرطبیعی حالب به مثانه شایع‌ترین علل هستند. ریفلاکس مثانه به حالب^۶ در غیاب عفونت دستگاه ادراری یا انسداد گردن مثانه اغلب با افزایش سن بهبود می‌یابد. تعبیه دوباره حالب در مثانه در صورتی که

ریفلاکس شدید باشد و احتمال بهبود خودبه‌خود نداشته باشد، یا عملکرد کلیه بدتر شود، و یا در صورت تکرار عفونت ادراری با وجود درمان ضد میکروبی طولانی‌مدت اندیکاسیون دارد. ریفلاکس مثانه به حالب ممکن است سبب هیدرونفروز پره‌ناتال شود و اگر شدید باشد می‌تواند به عفونت‌های ادراری راجعه و ایجاد جوشگاه کلیوی در دوران کودکی ختم شود. در بچه‌های خلفی پیشابراه^۷، شایع‌ترین علت هیدرونفروز دوطرفه در پسران هستند. در بزرگسالان، انسداد مجاری ادراری (UTO) به‌طور عمده ناشی از نقایص انقباضی است. تومورهای لگنی، سنگ‌ها و تنگی پیشابراه اکثریت موارد را تشکیل می‌دهند. بستن یا آسیب حالب طی عمل جراحی لگن یا کولون می‌تواند موجب هیدرونفروز شود که در موارد یک‌طرفه، ممکن است تشخیص داده نشود. اوروپاتی انسدادی ممکن است نتیجه نتوپلاسم‌های خارجی (کارسینوم دهانه رحم یا کولون) و یا اختلالات التهابی نیز باشد. لنفوم و نتوپلاسم‌های لگنی یا کولونی با درگیری خلف صفاقی از علل انسداد حالب هستند. ۵۰ درصد مردان بالای چهل سال ممکن است در اثر هیپرتروفی خوش‌خیم پروستات دچار علایم درگیری مجاری ادراری تحتانی باشند، اما این علایم می‌تواند بدون انسداد خروجی مثانه نیز رخ دهند.

اختلال عملکردی جریان ادرار هنگامی رخ می‌دهد که دفع ادرار در اثر غیرطبیعی شدن مراکز کنترل ادراری در پل مغز یا ساکروم تغییر کند. این مسئله می‌تواند فاقد علامت باشد یا با علایم مجاری ادراری تحتانی مانند تکرر ادرار، احساس فوریت ادراری، فوریت و بی‌اختیاری پس از دفع ادرار، شب‌ادراری، زورزدن هنگام دفع ادرار، جریان کند ادرار، اشکال در شروع ادرار، یا احساس تخلیه ناکامل همراه باشد. در شرح حال باید به دنبال تروما، آسیب پشت، جراحی، دیابت، مشکلات عصبی یا روان‌شناختی، و داروها بود. علل آن عبارت‌اند از مثانه نوروزنیک، که اغلب با یک حالب آدینامیک همراه است، و ریفلاکس مثانه به حالب. ریفلاکس می‌تواند در کودکان سبب هیدرواورتر و هیدرونفروز یک‌طرفه یا دو طرفه شدید شود. احتباس ادراری می‌تواند حاصل مصرف داروهای آلفا آدرنرژیک و آنتی‌کولینرژیک و همچنین

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| 1- ureteropelvic junction | 2- ureterovesical junction |
| 3- hydroureter | 4- Pyelocalyceal |
| 5- hydronephrosis | 6- vesicoureteral reflux |
| 7- posterior urethral valves | |

جدول ۱-۳۴۳ علل مکانیکی شایع انسداد مجاری ادراری		
حالب	خروجی مثانه	اورترا
مادرزادی		
تنگی یا انسداد محل اتصال حالب - لگنچه	انسداد گردن مثانه	دریچه‌های خلفی پیشابراه
تنگی یا انسداد محل اتصال حالب - مثانه و	اورتروسول	دریچه‌های قدامی پیشابراه
ریفلاکس		تنگی
اورتروسول		تنگی مه‌آ
حالب خلف ورید اجوف (رتروکوال)		فیموزیس
نقایص اکتسابی داخلی		
سنگ‌ها	هیپرپلازی خوش خیم پروستات	تنگی
التهاب	سرطان پروستات	تومور
عفونت	سرطان مثانه	سنگ‌ها
تروما	سنگ‌ها	تروما
پاپیلای کنده شده	نورویاتی دیابتی	فیموزیس
تومور	بیماری طناب نحاعی	
لخته‌های خون	داروهای آنستی‌کولینرژیک و آنتاگونیست‌های آلفا‌آدرنرژیک	
نقایص اکتسابی خارجی		
رحم باردار	کارسینوم سرویکس، کولون	تروما
فیبروز خلف صفاقی	تروما	
آنورسم آئورت		
لیومبیوم رحم		
کارسینوم رحم، پروستات، مثانه، کولون، رکتوم		
لنفوم		
بیماری التهابی لگن، اندومتریوز		
بسته شدن تصادفی حین جراحی		

جدول ۲-۳۴۳ پاتوفیزیولوژی انسداد دوطرفه حالب		
اثرات همودینامیک	اثرات لوله‌ای	ویژگی‌های بالینی
حاد		
↑ جریان خون کلیوی	↑ فشار حالب و لوله‌ها	درد (انساع کیسول)
GFR ↓	↑ بازجذب Na^+ ، اوره، آب	ازوتمی
↓ جریان خون متولایی		الیگوری یا آنوری
↑ پروستاگلاندین‌های متسع‌کننده		
رگ‌ها، نیتربیک اکسید		
مزمن		
↓ جریان خون کلیوی	↓ اسمولاریته متولا	ازوتمی
GFR ↓ ↓	↓ توانایی تغلیظ	فشارخون بالا
↑ پروستاگلاندین‌های متقبض‌کننده	آسیب ساختمانی، آنروپی پارانشیمی	براداری غیرحساس به AVP
رگ‌ها	↓ عملکرد انتقال H^+ , K^+ , Na^+	دفع سدیم در ادرار (نازیورز)
↑ تولید رنین - آنژیوتانسین		اسیدوز هیپرکالمیک، هیپرکرمیک
رفع انسداد		
↑ کند GFR (متغیر)	↓ فشار لوله‌ای	دیورز پس از انسداد
	↑ بار املاح در هر نفرون (اوره، NaCl)	استعداد کاهش حجم و اختلالات الکترولیتی در اثر از دست دادن Na^+ , K^+ , PO_4^{2-} , Mg^{2+} و آب
	وجود فاکتورهای نازیورژیک	

می‌یابد، روند پالایش کاهش می‌یابد و یا کاملاً متوقف می‌شود.

هنگامی که کارکرد دفعی کلیه کاملاً مختل شود، ازوتمی ایجاد می‌شود. این حالت اغلب در انسداد دهانه خروجی مثانه، انسداد دوطرفه حالب یا لگنچه کلیه، یا بیماری یک طرفه در فردی که تنها یک کلیه فعال دارد، روی می‌دهد. هنگامی که نارسایی حاد کلیه با آنوری همراه باشد، باید به انسداد دوطرفه کامل شک نمود. هر بیمار با نارسایی کلیوی چه فاقد توجه، یا دارای سابقه نفرولیتاز، هم‌اچوری، دیابت شیرین، بزرگی پروستات، جراحی لگن، تروما، یا تومور باید از نظر انسداد مجاری ادراری بررسی شود.

در شرایط حاد، انسداد نسبی دوطرفه ممکن است با احتباس سدیم و ایجاد ادرار غلیظ ازوتمی پیش‌کلیوی را تقلید کند. اما با طولانی‌شدن انسداد، علایم پلی‌وری و شب ادراری^۳ به‌طور شایعی انسداد نسبی مجاری ادراری را همراهی می‌کنند که علت آنها کاهش قدرت تغلیظ کلیه می‌باشد. اختلال در بازجذب ترانسولوی نمک در لوله نزدیک شاخه ضخیم مدولایی صعودی هنله، و سلول‌های مجرای جمع‌کننده، به علت تنظیم کاهشی پروتئین‌های انتقالی از جمله سدیم پتاسیم آدنوزین تری فسفاتاز، هم انتقال دهنده Na^+ K^+ Cl^- (NKCC) در شاخه ضخیم صعودی، و کانال اپیتلیومی Na^+ (ENaC) در سلول‌های مجرای جمع‌کننده است. پیامدهای این امر عبارت‌اند از ناتوانی در تولید ادرار بدون نمک (ناتریورز) و از دست رفتن هیپر تونیسمته مدولا که باعث اختلال در تغلیظ ادرار می‌شود. علاوه بر تأثیرات مستقیم بر مکانیسم‌های انتقال کلیوی، افزایش PGE_2 (به علت تحریک COX-2)، آنژیوتانسین II (با تنظیم کاهشی انتقال دهنده‌های Na^+)، و پپتیدهای ناتریور تیک دهلیزی و یا نوع B (ANP یا BNP) (به علت افزایش حجم در بیمار ازوتیمیک) در کاهش بازجذب نمک در طول نفرون نقش دارند.

بدتنظیمی کانال‌های آبی آکوپورین - ۲ آب در مجرای جمع‌کننده در ایجاد پلی‌وری نقش دارد. این نقص معمولاً به تجویز وازوپرسین جواب نمی‌دهد و در نتیجه نوعی از دیابت بی‌مزه نفروژنیک محسوب می‌شود.

داروهای اویپوئیدی باشد. هیدرونفروز در بارداری ناشی از اثرات شل‌کننده پروژسترون بر عضلات صاف لگنچه کلیه، و فشرده شدن حالب توسط رحم بزرگ شده است.

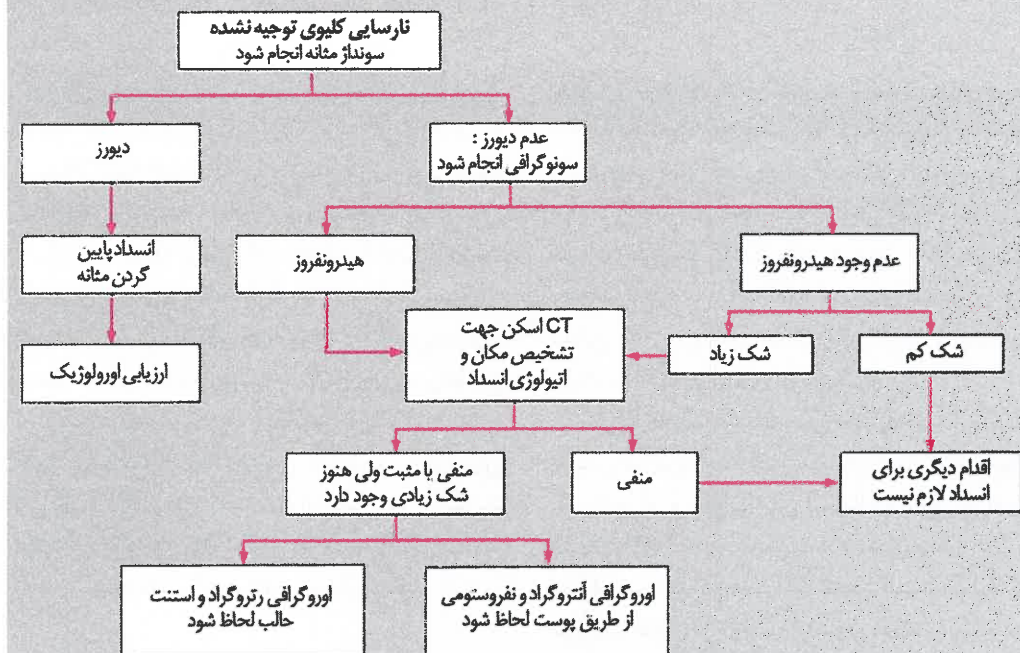
ابزارهای تشخیصی جهت شناسایی انسداد کالبدشناختی شامل اندازه‌گیری‌های جریان ادراری و باقی‌مانده ادراری پس از دفع ادرار می‌باشند. سیستواور تروسکوپی و مطالعات اورودینامیک را می‌توان جهت ارزیابی مرحله پرشدن (سیستومتري)، ارتباط حجم - فشار مثانه، پذیرش^۱ مثانه، و ظرفیت^۲ مثانه در بیماران علامت‌دار به کار برد. ارزیابی جریان - فشار، انقباض پذیری و مقاومت خروجی مثانه را طی دفع ادرار ارزیابی می‌کند. در زنان انسداد مثانه، با فشار بالا مشخص می‌شود در حالی که در مردان تشخیص انسداد خروجی مثانه بر پایه میزان جریان و فشارهای دفع ادرار استوار است. کاربرد سیستواور تروگرام حین دفع ادرار می‌تواند در ارزیابی تخلیه ناکامل و آسیب‌شناسی گردن مثانه و پیشابراه مفید باشد.

خصوصیات بالینی و پاتوفیزیولوژی

پاتوفیزیولوژی و خصوصیات بالینی انسداد مجاری ادراری (UTO) در جدول ۲-۴۴۳ خلاصه شده است. درد شایع ترین علت مراجعه بیمار به پزشک می‌باشد. علت درد در انسداد مجاری ادراری، اتساع سیستم جمع‌کننده یا کپسول کلیه است. سرعت ایجاد اتساع بیشتر از میزان آن در تعیین شدت درد دخالت دارد. انسداد فوق مثانه‌ای حاد، مثلاً به علت گیرکردن سنگ در حالب (فصل ۳۴۲)، با درد بسیار شدیدی همراه است که کولیک کلیوی نامیده می‌شود. درد اغلب به قسمت‌های تحتانی شکم، بیضه‌ها، یا لایها انتشار می‌یابد. در مقابل، علل تدریجی تر انسداد، مانند تنگی مزمن پیوستگاه حالب - مثانه، ممکن است درد مختصری ایجاد کنند یا موجب هیچ دردی نشوند، ولی کلیه مبتلا را به‌طور کامل تخریب کنند. درد پهلوی که تنها هنگام دفع ادرار ایجاد شود، وجه مشخصه برگشت ادرار از مثانه به حالب است.

انسداد جریان ادراری منجر به افزایش فشار هیدروستاتیک در ناحیه قبل از مکان انسداد می‌شود. به‌وجود آمدن این فشار منجر به درد، اتساع سیستم جمع‌کننده در کلیه، و افزایش فشار داخل لوله‌ای که آغازگر اختلال عملکرد لوله‌ای است، می‌شود. از آنجا که افزایش فشار هیدروستاتیک در فضای ادراری گلومرول‌ها بروز

الگوریتم رویکرد تشخیص برای انسداد دستگاه ادراری در نارسایی کلیوی توجیه نشده



شکل ۱-۳۴۳. رویکرد تشخیصی برای انسداد دستگاه ادراری در نارسایی کلیوی بدون توجیه.

$H^+ - ATPase$ [اسیدوز لوله‌ای کلیوی (RTA) دیستال] می‌شود. تولید آمونیوم در لوله نزدیک، که در از بین بردن H^+ و تبدیل آن به NH_4^+ اهمیت دارد، مختل می‌شود. این نقایص در عملکرد لوله‌ها اغلب با آسیب بینابینی کلیوی همراه هستند. در موارد ازوتمی همراه با هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک، UTO باید به سرعت در نظر گرفته شود.

در ابتدای سیر UTO بافت بینابینی کلیه دچار ادم و ارتشاح سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای می‌شود. به دنبال آن فیبروز بینابینی و آتروفی پایپلا و مدولا مقدم بر فرآیند مشابه در قشر رخ می‌دهد. افزایش آنژیوتانسین II که در UTO دیده می‌شود در پاسخ التهابی و تجمع فیبروبلاست‌ها از طریق مکانیسم‌های دربرگیرنده سیتوکین‌های پیش‌فیبروتیک، نقش دارد. با گذشت زمان این فرآیندها به آسیب مزمن کلیه می‌انجامند.

احتمال انسداد مجاری ادراری را همواره باید در بیماران مبتلا به عفونت مجاری ادراری یا سنگ ادراری در نظر داشت. استاز ادراری زمینه‌ساز رشد ارگانیسم‌ها است.

نوسانات گسترده در برون‌ده ادراری در بیمار مبتلا به ازوتمی همواره باید مطرح‌کننده احتمال UTO متناوب یا نسبی باشد. اگر دریافت مایع ناکافی باشد ممکن است کم‌آبی و هیپرناترمی شدید ایجاد شود. اما همانند آنچه در مورد علل دیگر عملکرد ضعیف کلیه، مطرح است دریافت نمک و آب بیش از حد می‌تواند به ادم و هیپوناترمی منجر شود.

انسداد نسبی دوطرفه مجاری ادراری اغلب به اسیدوز لوله‌ای کلیوی دیستال اکتسابی، هیپرکالمی و اتلاف کلیوی نمک، می‌انجامد. $H^+ - ATPase$ که در غشای رأسی سلول‌های واسطه‌ای مجرای جمع‌کننده قرار گرفته است، در ترشح دیستال H^+ نقشی اساسی دارد. در UTO رفت و آمد پمپ‌های داخل سلولی H^+ از سیتوپلاسم به غشای سلولی مختل است. کاهش عملکرد ENaC در غشای رأسی سلول‌های اصلی مجاور در مجرای جمع‌کننده باعث کاهش بازجذب Na^+ (اتلاف نمک)، کاهش بار منفی الکتریکی مجرای داخلی لوله‌ها، و به این ترتیب کاهش ترشح K^+ از طریق کانال‌های K^+ (هیپرکالمی) و ترشح H^+ از طریق

با پیشرفت تکنولوژی جایگزین‌هایی برای اوروگرام‌های داخل وریدی که زمانی استاندارد ارزیابی بیشتر UTO بودند، پیدا شده است. مزیت CT اسکن دارای شناساگرهای متعدد ردیفی با تفکیک‌پذیری بالا^۱ به‌طور خاص مشاهده ناحیه خلف صفاقی، و شناسایی جایگاه‌های داخلی و خارجی انسداد است. CT اسکن بدون ماده حاجب مشاهده دستگاه ادراری را در مبتلایان به اختلال کلیوی بهبود بخشیده است و برای بیمارانی که در معرض خطر نفروپاتی ناشی از ماده حاجب هستند ایمن‌تر است. MR اوروگرافی تکنیک امیدوارکننده‌ای است. اما در حال حاضر بر CT اسکن ارجحیت ندارد و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، به‌طور خاص خطر استفاده از داروی گادولینیوم یعنی فیبروز سیستمیک نفروژنیک را دربر دارد. اوروگرام داخل وریدی می‌تواند مکان انسداد را مشخص کند و اتساع کالیس‌ها، لگنچه کلیه، و حالب را در بالای سطح انسداد نشان دهد. در انسداد مزمن، حالب ممکن است پیچ و خم‌دار باشد. اسکن‌های رادیونوکلئید می‌توانند عملکرد کلیوی را به شکل افتراقی مشخص کنند اما جزئیات کالبدشناختی کمتری نسبت به CT یا اوروگرافی داخل وریدی (IVU) نشان می‌دهند.

جهت تسهیل مشاهده یک ضایعه مشکوک در حالب یا لگنچه کلیه باید اوروگرافی پس‌گستر یا پیش‌گستر انجام شود. این روش‌های تشخیصی خطر نارسایی حاد کلیه ناشی از ماده حاجب در بیماران مبتلا به بی‌کفایتی کلیه را در پی ندارند. در رویکرد پس‌گستر، کاتتریزاسیون حالب مبتلا تحت کنترل سیستم اسکوپ صورت می‌گیرد، در حالی که تکنیک پیش‌گستر شامل قراردادن کاتتر درون لگنچه کلیه به صورت تراپوستی است. اگرچه رویکرد پیش‌گستر می‌تواند فوری فشار حاصل از ضایعه انسدادی یک‌طرفه را برطرف می‌سازد ولی بسیاری از اورولوژیست‌ها در ابتدا از رویکرد پس‌گستر استفاده می‌کنند مگر اینکه کاتتریزاسیون ناموفق باشد.

سیستوآورتروگرافی در حین دفع ادرار^۲ ارزش زیادی در تشخیص ریفلاکس مثانه به حالب و انسدادهای گردن مثانه و پیشابراه دارد. عکس‌های پس از دفع ادرار^۳ میزان ادرار باقیمانده را نشان می‌دهند. مشاهده با آندوسکوپ توسط

باکتری‌های تجزیه‌کننده اوره با سنگ‌های منیزیم آمونیوم فسفات (استروویت) همراه هستند. فشارخون بالا، در انسداد یک‌طرفه حاد و تحت حاد شایع است و معمولاً ناشی از افزایش آزادسازی رنین توسط کلیه درگیر می‌باشد. بیماری کلیوی مزمن ناشی از UTO دوطرفه، که اغلب با افزایش حجم خارج سلولی همراه است، ممکن است موجب فشارخون بالای قابل ملاحظه گردد. اریتروسیتوز یک عارضه ناشایع اوروپاتی انسدادی است که ثانویه به افزایش تولید اریتروپوئیتین رخ می‌دهد.

تشخیص

سابقه اشکال در دفع ادرار، درد، عفونت، یا تغییرات حجم ادرار شایع می‌باشد. شواهد اتساع کلیه یا مثانه را اغلب می‌توان با لمس دقیق و دق شکم مشخص نمود. معاینه رکتوم و ناحیه تناسلی دقیق ممکن است بزرگی یا ندول‌دار شدن پروستات، تون غیرطبیعی اسفنکتر رکتوم و یا وجود توده در رکتوم یا لگن را مشخص نماید.

آزمایش تجزیه ادرار ممکن است وجود هماجوری، پیوری، و باکتریوری را نشان دهد. با این وجود، حتی هنگامی که انسداد، موجب ازوتمی قابل ملاحظه و آسیب ساختمانی وسیع شده باشد باز هم تنه‌نشست ادراری اغلب طبیعی است. عکس ساده شکم، می‌تواند نفروکلکسینوز یا وجود یک سنگ حاجب اشعه را نشان دهد. همانطور که در شکل ۱-۳۴۳ نشان داده شده است، در صورتیکه شک به انسداد مجاری ادراری وجود داشته باشد، باید یک سوند در داخل مثانه کار گذاشت. سونوگرافی شکمی باید جهت بررسی اندازه کلیه‌ها و مثانه، و سیستم لگنچه‌ای - کالیسی انجام شود. سونوگرافی، جهت تشخیص هیدرونفروز حدود ۹۰ درصد حساس و اختصاصی می‌باشد. موارد مثبت کاذب همراه با دیورز، کیست‌های کلیوی، یا وجود یک لگنچه خارج کلیوی که یک حالت مادرزادی طبیعی است، دیده می‌شود. انسداد مادرزادی پیوستگاه حالب - لگنچه (UPJ) می‌تواند با بیماری کیستیک کلیه اشتباه شود. در صورتی که کمتر از ۴۸ ساعت از انسداد گذشته باشد یا انسداد همراه با کاهش حجم، سنگ‌های شاخ گوزنی، فیبروز خلف صفاقی، یا بیماری ارتشاحی کلیه باشد، ممکن است در سونوگرافی هیدرونفروز مشاهده نشود. سونوگرافی داپلر دوپلکس ممکن است نشان‌دهنده افزایش شاخص مقاومت در انسداد ادراری باشد.

1- High-resolution multidetector row CT scan

2- Voiding cystourethrography

3- Postvoiding films

اورولوژیست، غالباً ضایعات درگیرکننده پیشابراه، پروستات، مثانه، و سوراخ‌های ورودی حالب را به دقت مشخص می‌کند.

درمان

انسداد مجاری ادراری

در هر نوع انسداد مجاری ادراری که عفونت بر آن اضافه شده باشد، باید هرچه سریع‌تر انسداد را برطرف نمود تا از ایجاد سپسیس منتشر و آسیب پیشرونده کلیه جلوگیری شود. سپسیس نیازمند مداخله اورولوژیک فوری است. تخلیه ادرار را اغلب می‌توان با کمک نفروستومی، اورتروستومی، و یا تعبیه کاتتر در حالب، پیشابراه، یا فوق عانه برقرار نمود. درمان طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیکی ممکن است لازم باشد. عفونت‌های مزمن یا عودکننده در کلیه‌ای که دارای انسداد است و کارکرد نامطلوبی دارد ممکن است نفرکتومی را ایجاد نماید. در غیاب عفونت، تا طبیعی شدن وضعیت اسید - باز، آب، و الکترولیت در بیمار می‌توان جراحی را به تعویق انداخت. با این حال، محل انسداد باید هرچه زودتر مشخص گردد، در بیماران مبتلا به احتباس ادراری، عفونت‌های ادراری عودکننده، درد پایدار، یا کاهش پیشرونده کارکرد کلیوی معمولاً رفع اختیاری انسداد توصیه می‌شود. هیپرتروفی خوش خیم پروستات را می‌توان به روش طبی، با تجویز مسدودکننده‌های آلفا - آدرنرژیک و مهارکننده‌های ۵- آلفا ردوکتاز درمان کرد. انسداد کارکردی ثانویه به مثانه نوروژنیک را می‌توان با افزایش دفعات دفع ادرار به همراه تجویز داروهای کولینرژیک، کاهش داد.

پیش‌آگهی

پس از رفع انسداد، پیش‌آگهی بازگشت کارکرد کلیوی به‌طور عمده بستگی به آن دارد که آسیب کلیوی برگشت‌ناپذیر رخ داده باشد یا خیر. اگر انسداد برطرف نشود، سیر آن به‌طور عمده به اینکه انسداد کامل یا ناکامل و دوطرفه یا یک‌طرفه باشد، و همچنین وجود یا نبود عفونت ادراری بستگی دارد. انسداد کامل همراه با عفونت، می‌تواند در عرض چند روز موجب تخریب کامل کلیه شود. بعد از برطرف شدن انسداد کاملی که یک تا دو هفته به طول انجامیده است، میزان پالایش گلومرولی ممکن است تاحدی بازگردد اما پس از ۸ هفته انسداد، بهبودی به‌طور کامل نامحتمل است. در غیاب

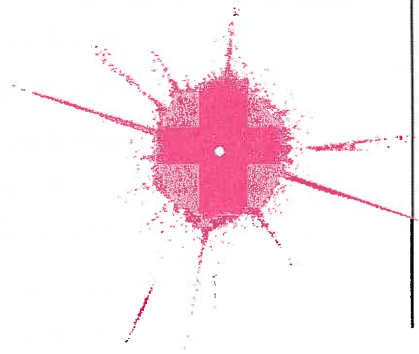
گروه تبادل جزوات پزشکی

شواهد قطعی برگشت‌ناپذیری ضایعات، هر تلاشی در جهت رفع انسداد به امید برقراری دست‌کم کارکرد نسبی کلیه باید انجام شود. انجام اسکن رادیونوکلئید کلیه پس از گذشت یک دوره طولانی از رفع انسداد، ممکن است جهت پیش‌بینی میزان برگشت‌پذیر بودن کلیه درگیر به کار رود.

دیورز پس از انسداد

رفع انسداد کامل دوطرفه، در بسیاری موارد موجب پلی‌اوری می‌شود که ممکن است شدید باشد اما موارد انسداد یک طرفه شامل این مسئله نمی‌شوند. ادرار معمولاً هیپوتونیک است و امکان دارد حاوی مقادیر زیادی کلرید سدیم، پتاسیم، فسفات و منیزیم باشد. دفع ادراری سدیم (ناتریورز)، تا حدودی مربوط به اصلاح طبیعی افزایش حجم خارج سلولی، افزایش عوامل ناتریوریک تجمع یافته طی دوران نارسائی کلیه، و سرکوب بازجذب آب و نمک پس از برقراری جریان ادرار است. با بهبود GFR اوره احتباس یافته دفع می‌شود و سبب دیورز اسموتیکی می‌شود که حجم ادرار را به صورت آب فاقد الکترولیت افزایش می‌دهد. در بیشتر بیماران، این دیورز، منجر به دفع متناسب آب و نمک احتباس یافته می‌گردد. پس از طبیعی شدن حجم و ترکیب مایعات خارج سلولی، دیورز معمولاً خودبخود قطع می‌شود. گاهی افزایش درمان‌زا حجم خارج سلولی، عامل ایجاد یا تداوم دیورزی است که در دوره پس از انسداد مشاهده می‌شود. جایگزینی داخل وریدی مایعات در حجم کمتر از حجم ادرار از دست رفته، معمولاً در پیشگیری از این عارضه مؤثر است. مایع درمانی تهاجمی‌تر در زمینه کاهش حجم، افت فشارخون، یا اختلال در غلظت الکترولیت‌های سرم لازم است.

از دست رفتن آب فاقد الکترولیت همراه با اوره ممکن است موجب هیپرناترمی شود. غلظت سرمی و ادراری سدیم و اسمول‌ها، باید راهنمای جایگزینی مناسب داخل وریدی مایعات باشد. اغلب جایگزینی با سالین ۰.۴۵ درصد مورد نیاز است. گاهی به دنبال رفع انسداد ممکن است دفع آب و نمک در ادرار به حدی زیاد شود که کم‌آبی شدید و کلاپس رگ‌ها روی دهد. در این بیماران احتمالاً کاهش ظرفیت بازجذب لوله‌ها موجب دیورز قابل ملاحظه می‌گردد. درمان مناسب در چنین بیمارانی، تجویز محلول‌های حاوی نمک به صورت داخل وریدی جهت جایگزینی کمبود حجم و سدیم است.



نمایه

اسیدوز لوله‌ای کلیوی پروگزیمال، ۷۴	آزاتیوپرین، ۱۵۳
اسیدوز لوله‌ای کلیوی دیستال، ۷۴	آزمون محرومیت از آب، ۲۳
اسیدوز لوله‌ای کلیوی نوع ۴، ۷۴	آلدوسترون، ۲۳
اسیدوز متابولیک، ۶۵، ۶۸	آلکالوز تنفسی، ۶۵
اسیدوز مختلط هیپرکلرمیک، ۶۹	آلکالوز تنفسی حاد، ۸۱
اسیدوزهای متابولیک، ۷۴	آلکالوز تنفسی مزمن، ۸۱
اسیدوز هیپرکلرمیک، ۶۹، ۷۴	آلکالوز متابولیک، ۶۵، ۷۵، ۷۸
الکل‌ها، ۷۲	آمینوفیلین، ۸۱
الیگوری، ۱۸	آنوری، ۱۸
ایزوستنوری، ۱۵	اتاکرینیک اسید، ۷۷
ایمونولوژی وازنش پیوند، ۱۵۷	اتیلن گلیکول، ۷۲
بومتانید، ۷۷	اثر بور، ۸۱
پالایش گلومرولی، ۱۱	اختلالات اسید و باز ساده، ۶۵
پرادراری، ۲۲	اریتروسیتوز، ۲۵۳
پردنیزون، ۱۵۳	ازوتمی پس کلیوی، ۱۶
پروتئینوری، ۱۸، ۲۰	ازوتمی پیش کلیوی، ۱۵
پنتامیدین، ۷۵	اسیدوز اورمیک، ۷۰، ۷۴
پیش آگهی، ۲۵۴	اسیدوز با شکاف آنیونی بالا، ۶۹
پیوری، ۲۱	اسیدوز تنفسی، ۶۵، ۷۹، ۸۰
پیوند کلیه، ۱۵۳	اسیدوز تنفسی حاد، ۸۰
تئوفیلین، ۸۱	اسیدوز تنفسی مزمن، ۸۰
تاکرولیموس، ۱۶۱	اسیدوز لاکتیک، ۷۸

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی